

# Procesy zapalne i immunologiczne w udarze mózgu

5

Anna Członkowska, Grażyna Gromadzka

## Zapalenie a ryzyko udaru

Przy obecnym stanie wiedzy można z dużą pewnością stwierdzić, że miażdżycy jest nie tylko procesem uwarunkowanym zaburzeniami w metabolizmie lipidów. Schorzenie to nosi wszelkie znamiona choroby zapalnej, przebiegającej z istotnym udziałem procesów związanych z reaktywnością immunologiczną (Ross, 1999; Hansson i wsp., 2002; Paoletti i wsp., 2004; Mullen i wsp., 2005).

## Dowody na udział reakcji zapalnej w patogenezie miażdżycy

### Miażdżycy jako choroba zapalna

Rozważając udział procesów zapalnych w aterogenezie, sugeruje się trzy możliwe poziomy oddziaływania: a) inicjujące; b) nasilające; c) prowadzące do pęknięcia blaszki miażdżycowej i powstania zakrzepu wewnątrz-naczyniowego.

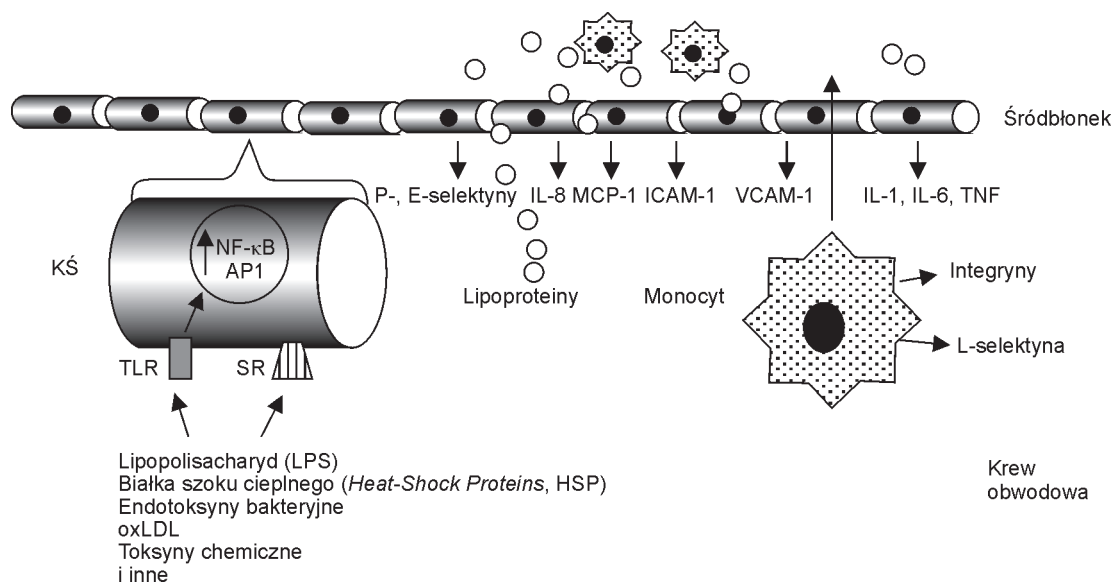
Głównymi komórkami, zaangażowanymi w proces zapalny towarzyszący aterogenezie, są komórki śródbłonna naczyniowego (KŚ), komórki mięśni gładkich ściany naczyn (KMG), a także komórki krwi obwodowej: głównie monocyty, limfocyty i płytki krwi. Istotnymi mediatorami procesu zapalnego w aterogenezie są: cytokiny, cząsteczki adhezyjne (Cz.a.), czynniki stymulujące tworzenie kolonii monocytarnych, czynniki wzrostu, a także czynniki odpowiedzialne za adhezję i agregację płytek krwi.

### Proces zapalny w inicjacji powstawania zmiany miażdżycowej (ryc. 1)

Obserwacje patofizjologiczne doprowadziły do sformułowania hipotezy miażdżycy jako przewlekłego procesu zapalnego, stanowiącego odpowiedź na zaburzenia funkcji śródbłonna naczyniowego. Do czynników, które

mogą powodować te zaburzenia, zalicza się głównie: lipoproteiny o niskiej gęstości (*Low-Density Lipoproteins*, LDL), wolne rodniki, naczyniowe siły ścinania towarzyszące nadciśnieniu, homocysteinę, toksyny chemiczne, bakteryjny lipopolisacharyd (LPS), białka szoku cieplnego (*Heat-Shock Protein*, HSP), endotoksyny bakteryjne (Ross, 1999). Oddziaływanie pojedynczego lub wielu z tych czynników powoduje aktywację KŚ. Wskutek tego KŚ rozpoczynają produkcję cząsteczek o właściwościach prozapalnych, głównie cytokin i czynników chemotaktycznych, a także cząsteczek adhezji międzykomórkowej. W procesach tych istotną rolę odgrywają receptory odporności wrodzonej (*Toll-Like Receptors*, TLR) oraz receptory zmiataczowe (*Scavenger Receptors*, SR) (Hansson i wsp., 2002). Oksydacyjnie zmodyfikowane cząsteczki LDL (oxLDL), LPS, HSP (i prawdopodobnie wiele innych cząsteczek) są ligandami dla tych receptorów. Związanie liganda wchodzącego w skład danej cząsteczki z SR powoduje jej endocytozę i degradację lizosomalną (Pearson, 1996). Związanie liganda z TLR zaś indukuje sygnały przezbłonowe, które powodują aktywację czynników transkrypcyjnych, w tym: czynnika jądrowego – kappaB (NF-κB) i białka aktywacyjnego-1 (*Activator Protein-1*, AP-1) oraz aktywację ścieżki kinaz aktywowanych przez mitogen (Faure i wsp., 2000). W ten sposób dochodzi do indukcji ekspresji wielu genów (Guha, Mackman, 2001; Wright, 1999), w tym:

- genu dla indukowalnej syntazy tlenu azotu (prowadzi to do nadmiernej relaksacji KMG i rozluźnienia ścisłych połączeń między KŚ);
- genu dla czynnika tkankowego (*Tissue Factor*, TF) (prowadzi to do indukcji stanu prokoagulacyjnego śródbłonna);
- genów dla prozapalnych cytokin, czynników chemotaktycznych, czynników wzrostu i Cz.a. (prowadzi to do rozwoju procesu zapalnego w obrębie powstającej zmiany miażdżycowej).



Na skutek oddziaływania różnych czynników „zewnętrznych” dochodzi do aktywacji receptorów odporności wrodzonej (*Toll-Like Receptors*, TLR) oraz receptorów zmiataczowych (*Scavenger Receptors*, SR) na komórkach śródbłonka (KŚ). Związanie liganda wchodzącego w skład danej cząsteczki z SR powoduje jej endocytozę i degradację lizosomalną. Związanie liganda z TLR indukuje wewnątrzkomórkowy szlak przekazywania sygnału z udziałem czynników transkrypcyjnych: białka aktywującego-1 (*Activating Protein-1*, AP-1) i czynnika jądrowego-κB (*Nuclear Factor-κB*, NF-κB). To prowadzi do aktywacji wielu genów kodujących czynniki o właściwościach „prozapalnych”, w tym: cząsteczki adhezyjne (międzykomórkowej oraz naczyniowej cząsteczki adhezyjnej-1 (*Intercellular Cell Adhesion Molecule-1*, ICAM-1; *Vascular CAM-1*, VCAM-1; selektyn: P i E), cytokiny, czynniki chemotaktyczne: interleukina-8 (IL-8) i białko chemotaktyczne dla monocytów-1 (*Monocyte Chemoattractant Protein-1*, MCP-1), czynnik aktywujący płytki krwi (*Platelet Activating Factor*, PAF). Uwalniane przez śródbłonek czynniki chemotaktyczne powodują napływ komórek krwi obwodowej (na tym etapie prawdopodobnie głównie monocytów) do miejsca uszkodzenia naczyń, a ekspresja cząsteczek adhezyjnych na KŚ umożliwia przechodzenie i gromadzenie się monocytów (dodatkowo aktywowanych przez cytokiny prozapalne: IL-1, IL-6, TNF) w warstwie podśródbłonkowej.

**Ryc. 1.** Schemat przedstawiający mechanizmy molekularne uczestniczące w zapoczątkowaniu rozwoju zmiany miażdżycowej

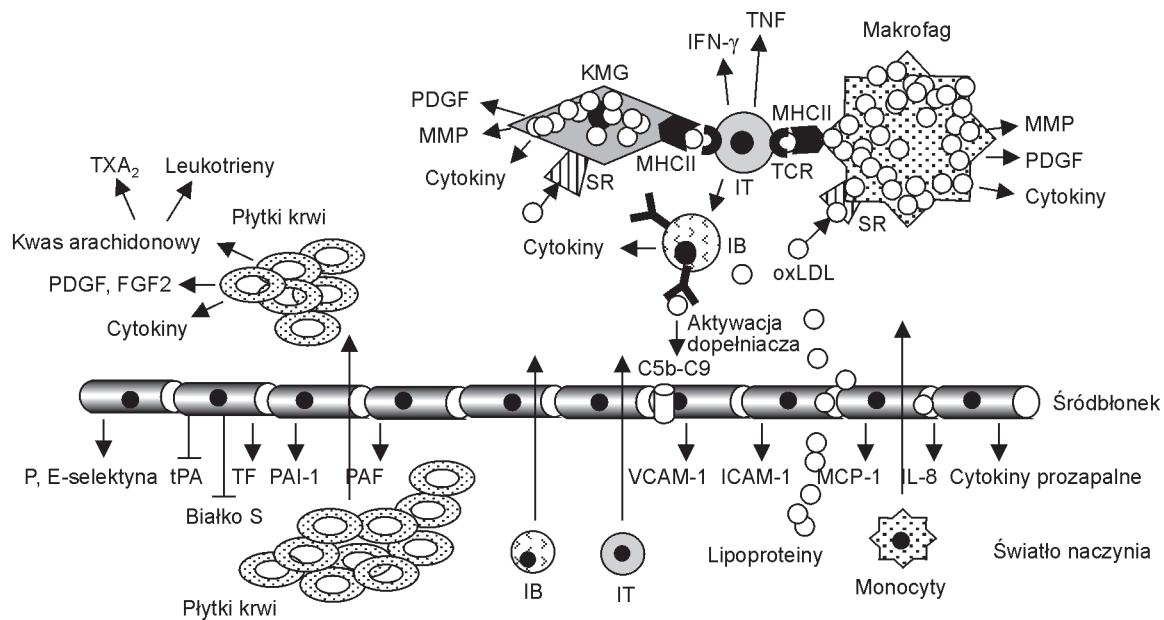
### Proces zapalny w dalszym rozwoju zmiany miażdżycowej (ryc. 2)

Produkcja cytokin prozapalnych i czynników chemotaktycznych przez KŚ (głównie interleukiny-8 [IL-8]) oraz białka chemotaktyczne dla monocytów (*Monocyte Chemoattractant Protein-1* [MCP-1]) przyczynia się do aktywacji i napływu do miejsca uszkodzenia komórek jednojądrzastych krwi obwodowej (na tym etapie przede wszystkim monocytów i limfocytów T). Aktywacja tych komórek prowadzi do wzrostu ekspresji na ich powierzchni cząsteczek mucynopodobnych, które wiążą selektyny produkowane przez KŚ, integryny, które wiążą Cz.a. oraz receptorów wiążących cząsteczki chemotaktyczne (Quehenberger, 2005; Yonekawa, Harlan, 2005). Interakcje ligand–receptor powodują dalszą aktywację komórek jednojądrzastych i indukują ich proliferację, a także umożliwiają tym komórkom migrację oraz gro-

madzenie się w warstwie podśródbłonkowej naczyń. Tam monocyty przekształcają się w makrofagi.

Komórki zlokalizowane w obrębie uszkodzenia miażdżycowego produkują enzymy: lipooksygenazy i mieloperoksydazy. Enzymy te, a także produkty metabolizmu komórkowego (zwłaszcza reaktywne rodniki tlenowe), powodują progresywne utlenianie zgromadzonych w warstwie podśródbłonkowej cząsteczek LDL (Ross, 1999; Yla-Herttuala i wsp., 1989). oxLDL są intensywnie pochłaniane przez makrofagi za pośrednictwem SR (Han i wsp., 1997). Niekontrolowana internalizacja zmodyfikowanych lipoprotein poprzez receptory zmiataczowe powoduje przekształcenie makrofagów w komórki piankowe.

Związanie oxLDL do TLR na makrofagach prowadzi do wtórnej odpowiedzi w postaci uwolnienia cytokin prozapalnych. Cytokiny prozapalne, produkowane w obrębie uszkodzenia miażdżycowego, funkcjonują jako silne stymulatory procesu zapalnego (na zasadzie pętli dodat-



Cząsteczki z rodziny receptorów zmiataczowych (*Scavenger Receptors*, SR) ulegają ekspresji na makrofagach oraz na komórkach mięśni gładkich (KMG), wiążą utlenione fosfolipidy ze zmodyfikowanych LDL podczas próby ich usunięcia. Jednakże SR mogą również odgrywać rolę w rozwoju uszkodzeń miażdżycowych (myszy, które nie mają SR, rozwijają znacznie mniej nasilone zmiany miażdżycowe). Monocyty i KMG w obrębie zmiany miażdżycowej uwalniają cytokiny, chemokiny, czynniki wzrostu, metaloproteinazy macierzy pozakomórkowej (*Matrix Metalloproteinases*, MMP) i inne enzymy hydrolityczne, a także pełnią rolę komórek prezentujących antygen limfocytom T (dzięki ekspresji cząsteczek głównego układu zgodności tkankowej (*Major Histocompatibility Complex*, MHC)). Aktywacja limfocytów T (z udziałem receptora limfocytów T, TCR) powoduje, że komórki te wydzielają cytokiny (*Interferon-Gamma*, IFN- $\gamma$ ) i czynnik martwicy nowotworu (*Tumor Necrosis Factor*, TNF), które nasilają odpowiedź zapalną. Płytki krwi mogą przylegać do uszkodzonego śródbłoneka, makrofagów i kolagenu. Po aktywacji płytki krwi uwalniają zawartość granul zawierających cytokiny i czynniki wzrostu: płytkowopochodny czynnik wzrostu (*Platelet-Derived Growth Factor*, PDGF) oraz czynnik wzrostu fibroblastów (*Fibroblast Growth Factor*, FGF). Czynniki te przyczyniają się do dalszego napływu KMG i monocytów do rozwijającej się blaszki. Aktywacja płytek krwi prowadzi też do powstawania wolnego kwasu arachidonowego, mogącego ulec transformacji do tromboksanu  $A_2$  (TXA $_2$ ), który jest z kolei jedną z najsilniejszych znanych substancji naczynioskurczowych i proagregacyjnych, oraz do leukotrienów, które mogą nasilać odpowiedź zapalną. Wskutek oddziaływania cytokin prozapalnych śródbłonek traci swoje właściwości antykoagulacyjne, a nabywa cech prokoagulacyjnych na skutek wzrostu ekspresji inhibitora aktywatora plazminogenu (PAI-1) i czynnika tkankowego (*Tissue Factor*, TF), a obniżenia ekspresji tkankowego aktywatora plazminogenu (tPA) oraz białka S (które jest kofaktorem białka C). Istotną rolę w aterogenezie mogą pełnić limfocyty B i produkowane przez nie przeciwciała. Przeciwciała, po związaniu antygeny, tworzą kompleksy immunologiczne (KI). KI, poprzez ścieżkę C3, mogą aktywować układ dopełniacza. Kompleks składowy dopełniacza C5b-C9, nazywany kompleksem atakującym błonę (*Membrane Attack Complex*, MAC), może uszkadzać KŚ, tworząc w ich błonie pory ułatwiające przepływ jonów; to przyczynia się do obrzęku komórek i ich degeneracji.

**Ryc. 2.** Schemat przedstawiający mechanizmy molekularne uczestniczące w rozwoju zmiany miażdżycowej

niego sprzężenia zwrotnego, poprzez aktywację NF- $\kappa$ B), przyczyniając się do dalszego napływu monocytów do miejsca rozwoju blaszki miażdżycowej oraz stymulując proliferację KMG ściany naczyń i ich przemieszczanie się do intymy (Raines, Ferri, 2005). KMG, podobnie jak makrofagi, za pośrednictwem SR pochłaniają cząsteczki lipoprotein, przekształcając się w komórki piankowe (Ross, 1999).

Warto zaznaczyć, że działanie oxLDL w aterogenezie nie ogranicza się do uczestniczenia w tworzeniu komórek piankowych. Cząsteczki te pełnią również rolę czynników chemotaktycznych dla monocytów (Quinn i wsp., 1987), zdolne są do stymulacji mitogenezy KMG, mogą też indukować proces apoptozy komórek zawartych w blaszce miażdżycowej. Jak już wspomniano, związanie oxLDL do TLR na KŚ, KMG czy na monocytach, powo-

duje stymulację produkcji wielu czynników prozapalnych (Robbesyn i wsp., 2004; Muroya i wsp., 2003; Leonar-duzzi i wsp., 2000). Z kolei reakcja zapalna wywiera silny wpływ na obroty lipoprotein w obrębie naczynia. Cytokiny prozapalne (czynnik martwicy nowotworu [*Tumor Necrosis Factor*, TNF], interleukina-1 [IL-1] i czynnik stymulujący tworzenie kolonii monocytów) stymulują produkcję receptora LDL, a także TLR w KŚ, makrofagach i KMG (Stopeck i wsp., 1993). Tak więc obecność oxLDL w ścianie naczynia stymuluje cykliczne procesy zapalenia i modyfikacji lipoprotein, napędzające proces aterosogenezy.

W rozwoju zmiany miażdżycowej ważną rolę odgrywają mechanizmy swoistej odpowiedzi immunologicznej, z udziałem limfocytów T i B. Monocyty, KMG, a także KŚ, dzięki produkcji cząsteczek MHC klasy II, są zdolne do prezentacji antygenów limfocytom T. W prezentacji antygenów istotną rolę odgrywają również komórki dendrytyczne, charakteryzujące się zdolnością migracji i patrolujące tkanki (również ścianę naczynia) w poszukiwaniu antygenów. Antygenami, prezentowanymi limfocytom T, mogą być peptydy pochodzące z lizosomalnej degradacji cząsteczek, które dostały się do komórek poprzez SR (mogą to być peptydy pochodzące z komórek apoptotycznych, fragmenty lipoprotein, czy też peptydy mikroorganizmów infekcyjnych rozwijających się w blaszce miażdżycowej) (Shah i wsp., 2004). Limfocyty T napływają do rozwijającej się blaszki miażdżycowej przyciągane przez chemokiny produkowane przez KŚ (Jonasson i wsp., 1986). Cytokiny prozapalne: TNF, IL-1, IL-2 i czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów, produkowane przez komórki obecne w obrębie zmiany miażdżycowej, dodatkowo aktywują limfocyty T (głównie CD4+). Istnieją dwa główne typy limfocytów T CD4+: komórki Th1, które wytwarzają cytokiny prozapalne (interferon- $\gamma$  – IFN- $\gamma$ , TNF, IL-2, IL-12, IL-18) oraz komórki Th2, które produkują cytokiny przeciwzapalne (głównie IL-4, IL-5, IL-10). Analiza zawartości cytokin w blaszkach miażdżycowych sugeruje funkcjonalną dominację komórek Th1 w rozwoju zmiany miażdżycowej (Frostegard i wsp., 1999).

Istotną rolę w aterosogenezie odgrywa również humoralna odpowiedź immunologiczna z udziałem limfocytów B. Odpowiedź ta może być stymulowana z udziałem zaktywowanych limfocytów T, które prezentują na powierzchni ligand dla cząsteczki kostymulacyjnej CD40. Ligand ten może się wiązać z receptorem CD40 na powierzchni limfocytów B (Hansson, 2001) – ta interakcja jest niezbędna dla interakcji między limfocytami T i B oraz indukcji wytwarzania przeciwciał. Produkowane przez limfocyty B przeciwciała, po związaniu antygeny, tworzą kompleksy immunologiczne (KI). KI, poprzez ścieżkę C3, aktywują układ dopełniacza. Kompleks składowych dopełniacza C5b-C9 uszkadza KŚ, tworząc w ich

blonie pory ułatwiające przepływ jonów; to przyczynia się do obrzęku komórek i ich degeneracji. Składowe C3a i C5a wykazują aktywność chemotaktyczną w stosunku do leukocytów (Kostner, 2004).

Udział mechanizmów swoistej odpowiedzi immunologicznej w aterosogenezie udowodniły wyniki badań, w których myszy wykazywały zmniejszenie nasilenia zmian miażdżycowych o 70%, gdy były pozbawione funkcjonalnych komórek T i B. Podanie tym myszom komórek limfocytów T CD4+ nasilało chorobę do poziomu obserwowanego u w pełni immunokompetentnych myszy (Dansky i wsp., 1997; Zhou i wsp., 2000).

### *Proces zapalny a zamknięcie światła naczynia, pęknięcie blaszki i powstawanie zakrzepu wewnątrznacyniowego*

Kolejnym etapem rozwoju zmiany miażdżycowej jest tworzenie pasm włóknistych, które składają się z makrofagów, KMG, limfocytów, płytek krwi (Ross, 1999). KMG i fibroblasty ściany naczynia wytwarzają zewnątrzkomórkową macierz zawierającą kolageny, elastynę, proteoglikany, fibronektynę i trombospodynę. Kolejne cykle akumulacji komórek jednojądrzastych, migracji i proliferacji KMG oraz wytwarzania przez te komórki elementów tkanki włóknistej, prowadzą do dalszego powiększenia i zmiany struktury uszkodzenia miażdżycowego. Zmiana miażdżycowa zostaje pokryta otoczką włóknistą, która odcina uszkodzenie od światła naczynia, a jednocześnie utrzymuje stabilność blaszki. Stabilne zaawansowane uszkodzenia mają otoczki o jednolitej gęstości. Powikłaniami zaawansowanych uszkodzeń miażdżycowych mogą być: pęknięcie blaszki i powstawanie zakrzepów.

### *Tworzenie zakrzepów*

Produkcja cytokin prozapalnych (TNF, IL-1 $\beta$ ) przez aktywowane makrofagi i KMG, znajdujące się w obrębie uszkodzenia miażdżycowego, powoduje zmiany w KŚ: zmniejszenie produkcji tkankowego aktywatora plazminogenu (tPA), spadek syntezy białka S, wzrost produkcji inhibitora aktywatora plazminogenu, czynnika aktywującego płytki krwi i TF (Nawroth i wsp., 1986a; 1986b). Zmiany te powodują, że śródbłonek nabiera cech prokoagulacyjnych, sprzyjających formowaniu zakrzepu (ryc. 2). Dodatkowo, produkcja Cz.a.: ICAM-1 (*Intercellular Adhesion Molecule-1*, cząsteczka adhezji międzykomórkowej-1) i VCAM-1 (*Vascular Cell Adhesion Molecule-1*, cząsteczka adhezji komórkowej naczyń-1), czynników chemotaktycznych (IL-8, MCP-1) oraz czynnika aktywującego płytki krwi (*Platelet Activating Factor*, PAF) przez KŚ, przyczynia się do adhezji i agregacji płytek krwi w miejscu uszkodzenia naczynia (Bombeli i wsp. 1998; Luscher, Noll, 1995). Płytki krwi mogą przylegać do uszkodzonego śródbłonna naczyniowego oraz do znaj-



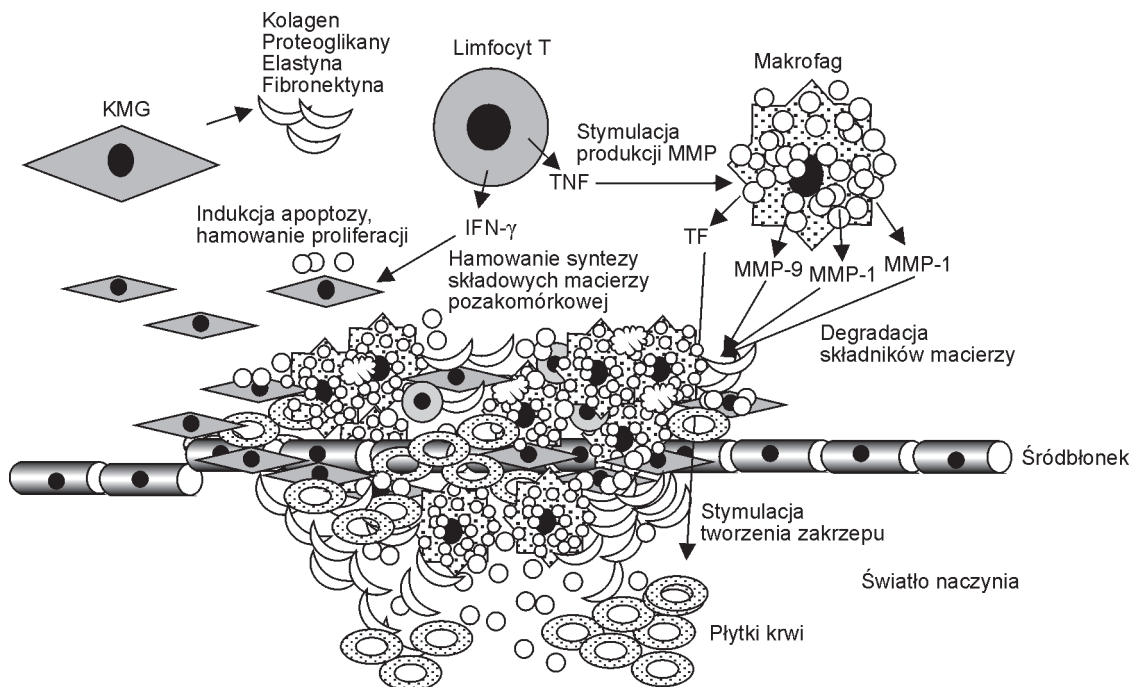
dujących się w blaszce miażdżycowej makrofagów i kolagenu. Po aktywacji płytki krwi uwalniają zawarte w granulach cytokiny oraz czynniki wzrostu i w ten sposób przyczyniają się do dalszego napływu KMG i monocytów do rozwijającej się blaszki. Aktywacja płytek prowadzi też do powstawania wolnego kwasu arachidonowego (KA). KA jest następnie metabolizowany z wytworzeniem aktywnych biologicznie związków, w tym  $\text{TXA}_2$  (który jest jedną z najsilniejszych znanych substancji naczynioskurczowych i proagregacyjnych) i leukotrienów (które mogą nasilać odpowiedź zapalną) (Gawaz i wsp., 2005; Steinhilber, Moliterno, 2005). Formowanie zakrzepów na powierzchni śródbłonna w obrębie blaszki miażdżycowej może prowadzić zarówno do zamknięcia światła naczynia, jak i do zjawiska zatorowości, które często leży u podłoża ostrych incydentów naczyniowych.

### Pęknięcie blaszki (ryc. 3)

Często powstanie zakrzepu wewnątrznaczyniowego jest spowodowane erozją lub nierówną grubością i pękaniem otoczki włóknistej pokrywającej zmianę miażdżycową. Główny mechanizm, który powoduje pęknięcie blaszki,

proceedzi znowu przez aktywację komórek zapalnych. Makrofagi produkują metaloproteiny macierzy pozakomórkowej (*Matrix Metalloproteinases*, MMP): żelatynazy B (MMP-9), stromielizyny (MMP-3), żelatynazy A (MMP-2), które degradują macierz (Galis i wsp., 1994). Udział w zjawisku pęknięcia blaszki miażdżycowej mają też limfocyty T (Th1). Komórki te produkują cytokiny (IFN- $\gamma$ , TNF), które zmniejszają produkcję składowych macierzy zewnątrzkomórkowej przez KMG, hamują różnicowanie KMG i mogą powodować ich śmierć na drodze apoptozy (Amento i wsp., 1991). Ponieważ KMG produkują większość kolagenu, wzmacniającego otoczkę włóknistą wokół blaszki miażdżycowej, zmniejszenie zawartości tych komórek w blaszce może przyczyniać się do osłabienia struktury uszkodzenia miażdżycowego, które staje się podatne na pęknięcie. Dodatkowo, produkowany przez limfocyty T TNF stymuluje produkcję MMP przez makrofagi (Hansson, 2001).

Pęknięcie blaszki i zakrzepica są odpowiedzialne za ok. 50% ostrych zespołów wieńcowych i zawałów serca. Potencjalnie niebezpieczne blaszki miażdżycowe są często bezobjawowe klinicznie i dlatego trudne do zdiagnozowania.



Ryc. 3. Schemat przedstawiający mechanizmy molekularne leżące u podłoża zjawiska pęknięcia blaszki miażdżycowej

## Proces zapalny a specyficzna lokalizacja zmian miażdżycowych

W badaniach angiograficznych wykazano, że zmiany miażdżycowe mają charakter ogniskowy i rozwijają się najczęściej przy zewnętrznej ścianie rozgałęzień czy zakrzywień naczyń (Hansson i wsp., 2002; VanderLaan i wsp., 2004). W tych miejscach dochodzi do charakterystycznych zmian w przepływie krwi z nasiloną turbulencją i obniżonymi siłami ścinania. Prawdopodobnie te zmiany są odpowiedzialne za określoną lokalizację blaszek miażdżycowych. Okazało się bowiem, że zmiany w naturze przepływu krwi przez naczynie mogą indukować ekspresję wielu genów, które w sekwencjach promotorowych mają regiony odpowiadające na oddziaływanie sił ścinania. Niskie siły ścinania (poniżej 4 dyn/cm<sup>2</sup>) powodują wytworzenie stanu prokoagulacyjnego K<sub>S</sub> (wskutek zmniejszenia produkcji tPA i prostacykliny [PGI<sub>2</sub>] oraz wzrostu ekspresji TF), prooksydacyjnego (wskutek obniżenia produkcji cyklooksygenaz: COX-1,2, dysmutaz ponadtlenkowych: manganowej [MnSOD] oraz miedziowo-cynkowej [Cu/ZnSOD]), proliferacyjnego (na skutek wzrostu ekspresji ET-1, płytkowopochodnego czynnika wzrostu [*Platelet-Derived Growth Factor*, PDGF], enzymu konwertującego endoteliny [*Endothelin-Converting Enzyme*, ECE]) i prozapalnego (w wyniku wzrostu ekspresji MCP-1, E-selektyny, ICAM-1, VCAM-1) (Ross, 1999; Malek i wsp., 1999).

## Immunomodulacja w zapobieganiu/leczeniu miażdżycy?

Zrozumienie roli procesów immunologicznych/zapalnych w aterogenezie przyczynia się do rozwoju strategii terapeutycznych mających na celu redukcję nasilenia aterogenezy poprzez modulację przebiegu tych procesów. Zaproponowano wiele takich strategii, na razie większość z nich jest testowana na modelach zwierzęcych. Stosowanie leków cytotoksycznych (azatiopryna, cyklofosfamid) i inhibitorów aktywacji komórek T (cyklosporyna A i rapamycyna) powodowało hamowanie proliferacji komórek mięśni gładkich ściany naczyń krwionośnych, a także zmniejszało nasilenie uszkodzeń miażdżycowych u zwierząt doświadczalnych (Shah i wsp., 2004; Jonasson i wsp., 1988; Gregory i wsp., 1995; Makheja i wsp., 1989). Jednak cytotoksyczność i inne niepożądane skutki leków immunosupresyjnych nie pozwalają na ich stosowanie w prewencji i leczeniu miażdżycy w praktyce klinicznej.

Ciekawym obszarem prac nad opracowaniem nowych metod zapobiegania/leczenia miażdżycy są badania mające na celu stworzenie szczepionki ateroprotekcyjnej. Obecnie prowadzone są badania mające na celu

zahamowanie aterogenezy poprzez aktywną immunizację skierowaną przeciwko determinantom antygenowym cząsteczek pełniących zasadniczo ważne funkcje w aterogenezie.

## Aktywna immunizacja

Wyniki badań doświadczalnych i obserwacji klinicznych sugerują, że jedną z cząsteczek, które mogłyby stanowić cel dla ateroprotekcyjnej immunizacji, mogłaby być oxLDL. W wielu badaniach klinicznych obserwowano zwiększone stężenia immunoglobulin (głównie klasy IgM) przeciw oxLDL u osób obciążonych czynnikami ryzyka chorób naczyniowych, z udokumentowaną chorobą wieńcową, a także u chorych z udarem mózgu (Shah i wsp., 2004; Kametsu i wsp., 2005; Uno i wsp., 2005). U zwierząt poziom autoprzeciwciał (IgM) przeciw oxLDL wzrastał dramatycznie w odpowiedzi na dietę bogatocholesterolową (Palinski i wsp., 1994). Immunizacja zwierząt oxLDL powodowała wzrost poziomu IgG i jednocześnie zmniejszenie nasilenia zmian miażdżycowych o 40–70% (Palinski i wsp., 1995; Zhou i wsp., 2001). Inną cząsteczką, która została zbadana jako potencjalny cel indukowanej ateroprotekcyjnej odpowiedzi immunologicznej, jest apoB-100. Immunizacja zwierząt peptydem MDA-apoB-100 powodowała wzrost produkcji IgG1 i jednocześnie zmniejszenie nasilenia zmian miażdżycowych o 70% (Shah i wsp., 2004).

Próbowano również hamować nasilenie aterogenezy przez stymulację odpowiedzi immunologicznej przeciwko peptydowi zawierającemu region białka transportującego estry cholesterolu (*Cholesterol Ester Transfer Protein*, CETP) – enzym uczestniczący w przenoszeniu estrów cholesterolu z lipoprotein o dużej gęstości (*High-Density Lipoproteins*, HDL) na lipoproteiny o małej i bardzo małej gęstości (*Low- and Very-low Density Lipoproteins*, VLDL i LDL). Immunizacja CETP powodowała zwolnienie postępu aterogenezy u zwierząt (Rittershaus i wsp., 2000). W badaniu klinicznym I fazy stwierdzono, że immunizacja CETP jest dobrze tolerowana i nie powoduje istotnych skutków niepożądanych (Davidson i wsp., 2003). Badanie będzie kontynuowane.

Dotychczas przeprowadzone próby hamowania wpływu TNF przez indukcję odpowiedzi immunologicznej przeciwko TNF nie powodowały zmniejszenia nasilenia miażdżycy u myszy.

## Indukcja tolerancji immunologicznej

Innym pomysłem na zastosowanie immunomodulacji w celu osiągnięcia ateroprotekcji jest indukcja tolerancji immunologicznej wobec antygenów indukujących aterogenną odpowiedź immunologiczną.

Istnieje wiele danych doświadczalnych i klinicznych, które sugerują związek między odpowiedzią immuno-

logiczną przeciwko HSP a nasileniem miażdżycy i ryzykiem ostrych incydentów naczyniowych (w tym udaru mózgu). Wykazano, że bakteryjne i ludzkie białka HSP wykazują ok. 80% homologię sekwencji aminokwasowej. To podobieństwo może stanowić związek między zakażeniem a nasiloną aterogenezą. Próba indukcji tolerancji immunologicznej poprzez pozajelitowe podawanie HSP skończyła się niepowodzeniem – immunizacja okazała się silnie aterogenna (Afek i wsp., 2000; Xu i wsp., 1992). W badaniach doświadczalnych udowodniono, że odpowiedź immunologiczna na antygen może różnić się w zależności od drogi jego podania, a dośluzówkowe podawanie antygenów często generowało tolerancję immunologiczną, dlatego podjęto próbę wytworzenia tolerancji immunologicznej wobec HSP poprzez podawanie HSP doustnie lub donosowo. W obydwu modelach badawczych uzyskano istotne zmniejszenie nasilenia zmian miażdżycowych (Harats i wsp., 2002; Maron i wsp., 2002). Zaobserwowano także supresję nasilenia zapalenia w blaszce. Możliwość hamowania aterogenezy poprzez indukowanie tolerancji immunologicznej wobec HSP będzie przedmiotem dalszych badań.

Podsumowując, modulacja odpowiedzi immunologicznej zaangażowanej w aterogenezę za pomocą szczepionek, aktywnej czy biernej immunizacji (przez podawanie przeciwciał) oraz indukcja tolerancji immunologicznej reprezentują nowy paradygmat w zapobieganiu i leczeniu chorób naczyniowych.

## Procesy zapalne/immunologiczne związane z zakażeniem a ryzyko udaru mózgu

Już w XIX w. opisywano przypadki występowania udarów mózgu (UM) u chorych z zakażeniami (zwłaszcza u dzieci i młodych dorosłych). Zakażenia, w których przebiegu obserwowano występowanie udarów, przedstawiono w tabeli 1.

### Przewlekła infekcja a ryzyko UM

Wyniki badań epidemiologicznych i patologicznych wskazują na wiele mikroorganizmów infekcyjnych, które mogą być potencjalnie związane z rozwojem zmian miażdżycowych. Do najczęściej wymienianych i najlepiej zbadanych należą: wirusy *Herpes*, bakterie: *Helicobacter pylori*, *Chlamydia pneumoniae*, a także Gram-ujemne bakterie wywołujące paradontozę.

### Zakażenia wirusowe

Zakaźna teoria miażdżycy ma źródło w pionierskich obserwacjach Fabricanta i wsp., którzy w 1978 r. opublikowali doniesienie o sprowokowaniu wystąpienia zmian miażdżycowych u kurcząt poprzez zainfekowanie zwierząt wirusem *Herpes* (Fabricant i wsp., 1978). W bada-

niach klinicznych wykazano obecność genomu wirusa cytomegalii (*cytomegalovirus*, CMV) w KMG i w KŚ w obrębie uszkodzenia miażdżycowego (Skowronski i wsp., 1993; Nicholson, Hajjar, 1998; Bruggeman i wsp., 1999). Wyniki dotyczące związku seropozytywności anty-CMV ze zwiększonym ryzykiem ostrych incydentów naczyniowych są niejednoznaczne. W badaniu *Intermountain Heart Study* seropozytywność anty-CMV była związana z długoterminową śmiertelnością chorych z angiograficznie udokumentowaną miażdżycą naczyń wieńcowych (Horne i wsp., 2003). Z kolei zawartość przeciwciał IgG anty-CMV w krążących KI była istotnie częściej stwierdzana u chorych ze świeżym udarem mózgu (69,4%) niż u osób z grupy kontrolnej (nieobciążonych historią chorób naczyniowych; 11,3%) (Tarnacka i wsp., 2002). Obserwacja ta pozwala przypuszczać, że humoralna odpowiedź immunologiczna, indukowana zakażeniem CMV (zaostreniem zakażenia?), może odgrywać znaczącą rolę w patogenezie UM. Inne mechanizmy immunologiczne, które mogą tłumaczyć potencjalny związek zakażenia CMV z ryzykiem miażdżycy i jej powikłań, przedstawiono na rycinie 4. Wyniki badań doświadczalnych wskazują, że nie tylko lokalna zakażenie CMV komórek naczyń krwionośnych może powodować efekt proaterogenny i prozakrzepowy. Prawdopodobnie zakażenie rozwijające się w miejscach odległych od lokalizacji uszkodzenia naczyń może również przyczyniać się do inicjacji/nasilenia/powikłań procesu aterogenezy (Nicholson, Hajjar, 1998).

## Zakażenia bakteryjne (ryc. 6)

### *Helicobacter pylori*

Przewlekłe zakażenie bakteryjne *Helicobacter pylori* (Hp) było również rozważane jako potencjalny czynnik ryzyka miażdżycy i udaru mózgu. Pośrednim dowodem na udział Hp w aterogenezie jest obecność DNA tej bakterii w tętnicach szyjnych objętych uszkodzeniem miażdżycowym (a brak w tętnicach prawidłowych) (Ameriso i wsp., 2001). Warto zaznaczyć, że obecność DNA Hp w blaszkach miażdżycowych była związana z płcią męską (OR = 23,0; 95% CI: 1,58–333,0), nie była związana zaś z wiekiem i profilem czynników ryzyka (Ameriso i wsp., 2001). Opublikowane dotychczas wyniki badań, dotyczące związku między seropozytywnością anty-Hp a ryzykiem UM, nie są jednoznaczne (Lindsberg, Grau, 2003).

### Bakterie wywołujące paradontozę

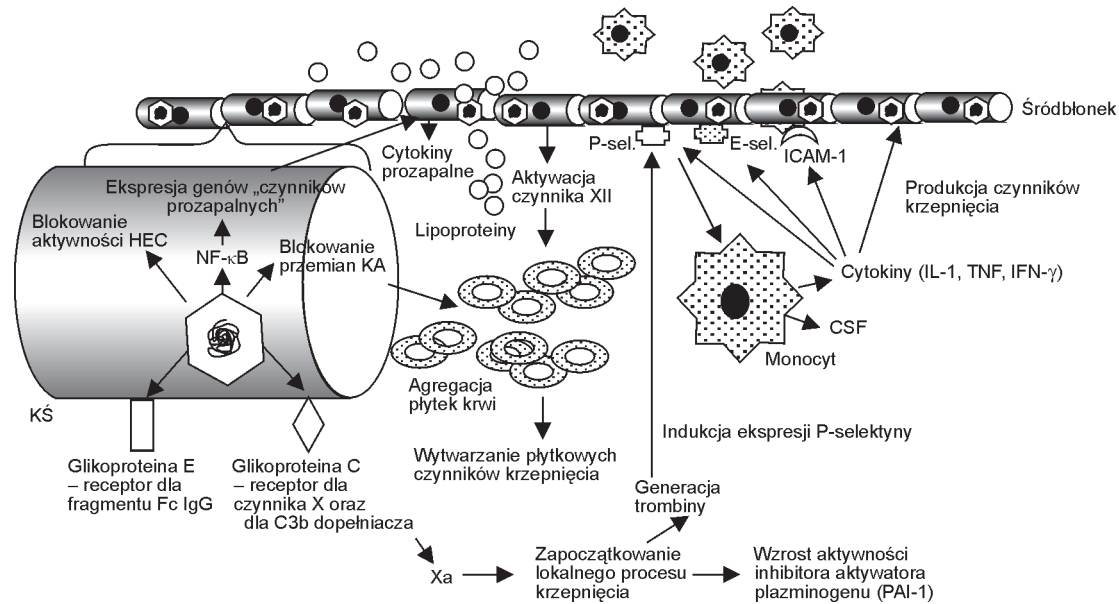
W ciągu ostatnich kilku lat zgromadzono wiele dowodów na związek chorób przyzębia (głównie paradontozy) z ryzykiem ostrych incydentów naczyniowych (zawału serca i udaru mózgu) (Wu i wsp., 2000; Grau i wsp., 1997; 2004; Elter i wsp., 2003; Pussinen i wsp., 2004).

W obrębie jamy ustnej rozwija się ponad 300 rodzajów bakterii. Zdrowe zęby są zwykle kolonizowane przez organizmy Gram-dodatnie. Zapalenie dziąseł i paradon-

**Tabela 1.** Zakażenia, w których przebiegu występowały udary mózgu (za: Gurfinkel i wsp., 1997); dane uzupełnione przez autorów)

Zakażenie	Publikacje
Krętki	
Kiła	Del Mar Saz de Ocariz i wsp., 1996
Leptospiroza	Forwell i wsp., 1984
Bakteryjne	
Zapalenie opon mózgowych ( <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Neisseria meningitidis</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Streptococcus milleri</i> )	Igarashi i wsp., 1984; Perry i wsp., 1992, Weststrate i wsp., 1996
Zapalenie wsierdza	
Zespół wstrząsu septycznego	Valtonen i wsp., 1993
Borelioza z Lyme	Black, Maw, 1984
Paciorkowcowe zakażenie jamy ustnej	Uldry i wsp., 1987; Reik, 1993; Oksi i wsp., 1998
Zespół Lemierera	Kazanci i wsp., 2005
<i>Legionella pneumophila</i>	Shibasaki Warabi i wsp., 2005
<i>Actinobacillus actinomycetemcomitans</i>	Ngeh, Goodbourn, 2005
<i>Porphyromonas gingivalis</i>	Pirrko i wsp., 2004
	Pirrko i wsp., 2004
Gruźlica	
Gruźlicze zapalenie opon mózgowych	Lan i wsp., 2001
Grzybice	
Kryptokokowe zapalenie opon mózgowych	Lan i wsp., 2001
Kropidlakowe zapalenie opon mózgowych	
Kokcydiodomikoza	Del Brutto, 2000
Kandydoza	
Mukormikoza	Mischel, Vinters, 1995
	Del Brutto, 2000
	Del Brutto, 2000
Wirusowe	
Wirus opryszczki i półpaśca	Eidelberg i wsp., 1986; Fukumoto i wsp., 1986; Sigal, 1987; Melanson i wsp., 1996
Wirus wietrznej ospy	Askalan i wsp., 2001; Leopold, 1993; Losurdo i wsp., 2005
HIV/AIDS	Visudtibhan i wsp., 1999; Dubrovsky i wsp., 1998; Picard i wsp., 1997; Pinto, 1996; Connor i wsp., 2000; Wu i wsp., 2005; Gorczyca i wsp., 2005
	Tembl i wsp., 1999
Wirus zapalenia wątroby typu C	Grau i wsp., 1998b
Wirus świnki	Conolly i wsp., 1975
Wirus różyczki	Roden i wsp., 1975
Wirus Coxsackie A9	Leber i wsp., 1995
Wirus kalifornijskiego zapalenia mózgu	Tsai i wsp., 2004
Enterowirus	Guidi i wsp., 2003
Parvovirus B19	
Mikoplazma	Fu i wsp., 1998; Mulder, Spierings, 1987; Dowd i wsp., 1987; Leonardi i wsp., 2005
Mikoplazma zapalenia płuc	Ngeh i wsp., 2004; Ngeh, Goodbourn, 2005
Robaki	
Wągrzyca	Barinagarmenteria, Cantu, 1998; Del Brutto, 1992
Włośnica	Fourestie i wsp., 1993
Zakażenie bąblowcem	Benomar i wsp., 1994
Choroba kociego pazura	Selby, Walker, 1979
Zapalenie gardła, migdałków, węzłów chłonnych	Bickerstaff, 1964





Zakażenie wirusowe komórek śródbłonnka (KS) powoduje ekspresję na powierzchni komórki białek wirusowych, w tym: glikoproteiny E oraz glikoproteiny C. Glikoproteina E stanowi receptor dla fragmentu Fc immunoglobulin, a jej ekspresja w KS umożliwia usuwanie zakażonych komórek, wtórnie prowadząc do uszkodzenia śródbłonnka i odsłonięcia błony podstawnej naczynia. To z kolei uaktywnia czynnik XII układu krzepnięcia i pobudza płytki krwi do adhezji i agregacji. Glikoproteina C może pełnić funkcje receptora dla czynnika X układu krzepnięcia oraz dla składowej C3b układu dopełniacza. Interakcja glikoproteiny C z czynnikiem X powoduje jest aktywację i zapoczątkowanie lokalnego procesu krzepnięcia, któremu towarzyszy generacja trombiny. Trombina stymuluje ekspresję P-selektyny na powierzchni komórki, co powoduje przyleganie leukocytów do KS i ich pobudzenie. Komórki te produkują cytokiny prozapalne (IL-1, TNF, IFN- $\gamma$ ), które pobudzają KS do produkcji P- i E-selektyny oraz cząsteczek adhezyjnych oraz czynników krzepnięcia. Obecność wirusa w KS powoduje także obniżenie aktywności hydrolazy estrów cholesterolu (HEC) (co zmniejsza wydzielanie cholesterolu z komórki oraz osłabia hydrolizę estrów cholesterolu), a także hamowanie przemian kwasu arachidonowego (KA) (co przyczynia się do zmniejszenia produkcji prostacykliny i nasilenia agregacji płytek). Infekcji wirusowej towarzyszy także indukcja ekspresji czynnika transkrypcyjnego NF- $\kappa$ B, który indukuje transkrypcję wielu genów dla „czynników prozapalnych”, w tym cytokin.

**Ryc. 4.** Schemat przedstawiający prozakrzepowe i proaterogenne skutki przewlekłego zakażenia wirusowego

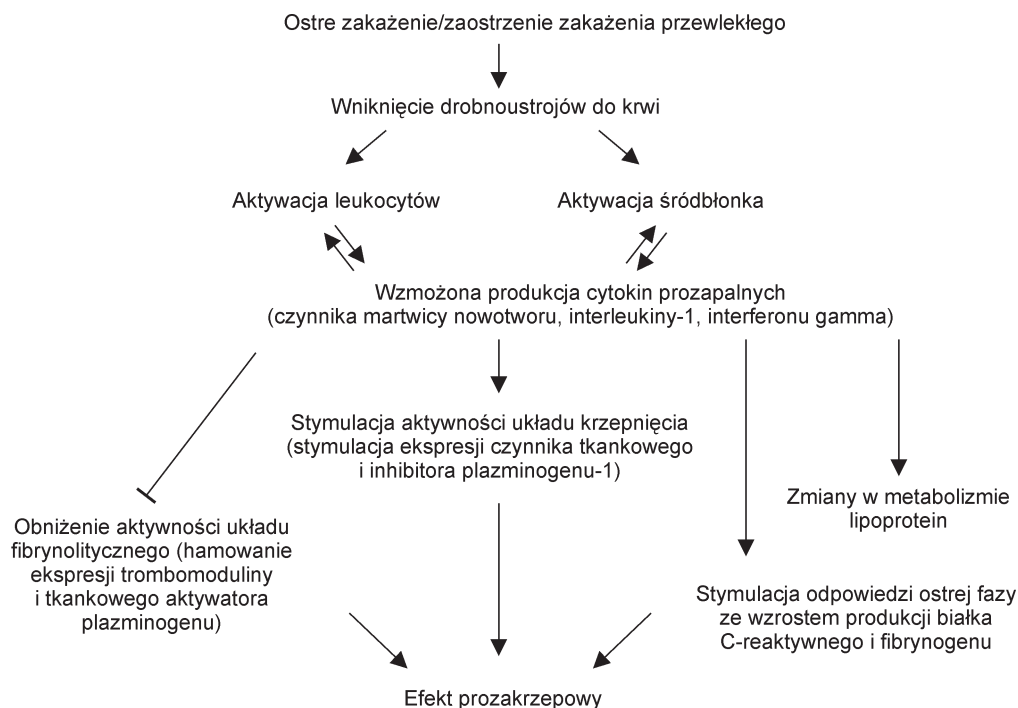
tożę wywołują bakterie Gram-ujemne, głównie: *Porphyromonas gingivalis*, *Bacteroides intermedius*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Bacteroides forsythus*, *Selomonas sputigena*, *Eikenella corrodens*, *Fusobacterium nucleatum*, *Peptostreptococcus anaerobicus* i *Haemophilus* oraz *Wolinella*. Rozpowszechnienie chorób przyzębia (w szczególności paradontozy) jest duże i sięga ok. 15% osób w wieku dorosłym i ok. 45% osób powyżej 65. r.ż. (<http://bioinfo.mol.uj.edu.pl/articles/Baran05>). Ponieważ jama ustna jest silnie unaczyniona, rozwijające się tam bakterie mają łatwy dostęp do krwi. Wykazano, że żucie gumy czy czyszczenie zębów prowadzi do wysiania flory bakteryjnej jamy ustnej do krwiobiegu (proces ten jest nasilony u chorych z paradontozą).

W badaniu *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES I) stwierdzono związek między

paradontozą i zwiększonym ryzykiem UM (OR = 2,11; 95% CI: 1,30–3,42); ryzyko było nawet większe dla udaru zakończonego zgonem (OR = 2,90; 95% CI: 1,49–5,62) (Wu i wsp., 2000). W niektórych badaniach zaawansowana paradontoza była czynnikiem ryzyka udaru wyłącznie u mężczyzn, zwłaszcza poniżej 60. r.ż. (Grau i wsp., 2004; Desvarieux i wsp., 2004). Paradontoza zwiększała ryzyko UM spowodowanego miażdżycą dużych naczyń, zatorowością i udarów kryptogennych.

#### *Chlamydia pneumoniae*

*Chlamydia pneumoniae* (Cp) należy do bakterii Gram-ujemnych. Jest to bakteria szeroko rozpowszechniona w populacji: serologiczne dowody zakażenia znajduje się u ok. 50% osób w 6. dekadzie życia.



**Ryc. 5.** Schemat przedstawiający udział ostrego zakażenia lub zaostrzenia zakażenia przewlekłego w patogenezie ostrych incydentów naczyniowych

W większości przypadków zakażenie Cp przebiega łagodnie, często nie dając objawów klinicznych (Grayston, 1992). Jednak uważa się, że zakażenie Cp jest przyczyną ok. 10% przypadków zapalenia płuc i ok. 5% zapalenia oskrzeli i zapalenia zatok (Cunha, 1998). Infekcja Cp może być też związana z przewlekłymi stanami zapalnymi serca (zapalenie mięśnia sercowego, zapalenie osierdzia, zapalenie wsierdzia) (Saikku, 1996).

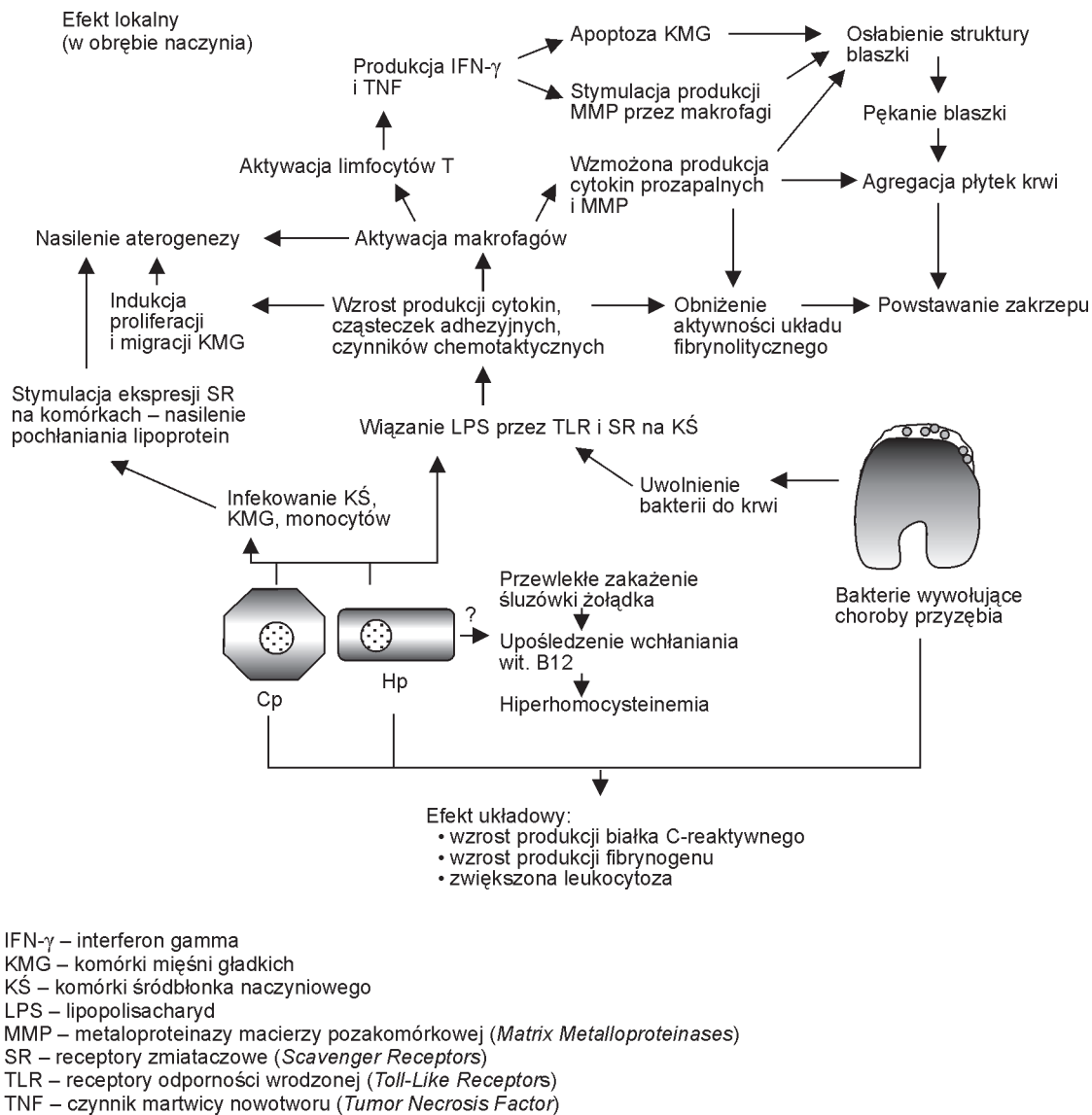
Stwierdzenie obecności Cp w blaszkach miażdżycowych (tętnic wieńcowych, tętnicy szyjnej i środkowej tętnicy mózgowej) wskazało na możliwość zakażenia oraz namnażania się tej bakterii w blaszce i tym samym jej rolę patogenną (Grayston i wsp., 1995; Virok i wsp., 2001; Kuo i wsp., 1993; 1995; Campbell i wsp., 2000; Cochrane i wsp., 2005). W badaniach *in vitro* udowodniono, że Cp może zakażać KMG, KŚ i makrofagi (trzy główne typy komórek zaangażowane w aterogenezę) (Gaydos i wsp., 1996).

Związek między seropozytywnością przeciw antygenom Cp a ryzykiem udaru pozostaje niejasny (Lindsberg, Grau, 2003; Johnsen i wsp., 2005; Muhlestein i wsp., 1998). Z niewyjaśnionych przyczyn podwyższone stężenia przeciwciał są obserwowane głównie u mężczyzn

i wzrastają z wiekiem tak, że w wieku starszym obecność IgG anty-Cp stwierdza się u ok. 80% męskiej populacji (Grayston, 1992).

### *Czy antybiotykoterapia może być skuteczna w profilaktyce miażdżycy i jej powikłań?*

W badaniach doświadczalnych i klinicznych wykazano, że stosowanie antybiotyków może przyczyniać się do zmniejszenia ryzyka chorób naczyniowych. Azytromycyna zapobiegała przyspieszonemu grubieniu błony wewnętrznej tętnic u królików żywionych dietą bogatocholesterolową, u których powtarzano donosowe podawanie bakterii Cp (Muhlestein i wsp., 1998). 30-dniowe leczenie roksytromycyną znacząco zmniejszało częstość nawrotów niewydolności wieńcowej u chorych z niestabilną dusznicą bolesną lub zawałem mięśnia sercowego bez załamka Q (Gurfinkel i wsp., 1997). W analizie retrospektywnej, do której włączono 3315 chorych z zawałem serca i 13 139 osób z grupy kontrolnej, wykazano, że chorzy znacznie rzadziej przyjmowali antybiotyki z grupy tetracyklin lub chinolonów (nie obserwowano żadnej różnicy, gdy porównywano częstość stosowania makrolidów, sulfonamidów, penicylin lub cefalosporyn)



**Ryc. 6.** Schemat przedstawiający mechanizmy pośredniczące w rozwoju zmian miażdżycowych indukowanych przewlekłym zakażeniem bakteryjnym

(Meier i wsp., 1999). Dlatego zaproponowano stosowanie antybiotyków w prewencji chorób układu sercowo-naczyniowego. Ponieważ jednak nie wiadomo, jaki rodzaj zakażenia powinien być eliminowany, jakich chorób powinno się leczyć, a przede wszystkim kiedy i jak długo powinna być prowadzona terapia antybiotykowa, obecnie nie zaleca się stosowania antybiotyków w profilaktyce ostrych incydentów naczyniowych, zwłaszcza

że opublikowane w ostatnich latach wyniki kilku badań klinicznych nie potwierdzają jednoznacznie skuteczności antybiotykoterapii w profilaktyce chorób naczyniowych (Andraws i wsp., 2005). Podkreśla się potrzebę przeprowadzenia dużych badań klinicznych z randomizacją, które pozwolą zweryfikować hipotezę, że antybiotyki mogą być skuteczne w profilaktyce miażdżycy i jej powikłań.

### Ostre zakażenie a ryzyko udaru mózgu

W wielu badaniach udowodniono, że ostre zakażenie (bakteryjne lub wirusowe) zwiększa ryzyko wystąpienia udaru w ciągu najbliższego tygodnia (iloraz szans w różnych badaniach wynosił od 3 do 14 [Grau i wsp., 1998; Ameriso i wsp., 1991; Bova i wsp., 1996; Macko i wsp., 1996]) – miesiąca (Grau i wsp., 1998; Quirk, 2005; Syrjanen i wsp., 1988). W niektórych badaniach wpływ ostrego zakażenia na wzrost ryzyka udaru był szczególnie wyraźny u chorych poniżej 50. r.ż. (Macko i wsp., 1996). Istnieją przesłanki, że ostra infekcja może zwiększać ryzyko udaru u chorych nieobciążonych innymi czynnikami ryzyka udaru (bez nadciśnienia i bez cukrzycy) (Paganini-Hill i wsp., 2003). Ponieważ wzrost ryzyka udaru towarzyszył różnym infekcjom, prawdopodobnie nie same patogeny, lecz systemowa reakcja zapalna była przyczyną wzrostu ryzyka udaru.

Istnieje wiele mechanizmów, które mogą tłumaczyć związek ostrego zakażenia ze zwiększonym ryzykiem udaru (ryc. 5). Ostre zakażenie może powodować zmiany w profilu lipidowym (w kierunku proaterogennym oraz stymulować proces zapalny i indukować wystąpienie stanu prozakrzepowego (van der Poll i wsp., 1990; Esmon i wsp., 1991; Okajima i wsp., 1991; Liuba i wsp., 2003). Na przykład w surowicy chorych, u których wystąpienie udaru poprzedziło zakażenie, stwierdzano: istotne obniżenie stężenia aktywowanego białka C, obniżoną proporcję aktywnego tkankowego aktywatora plazminogenu w stosunku do stężenia jego inhibitora, podwyższone stężenie D-dimerów fibryny, podwyższone miana przeciwciał antykardiolipinowych, fibrynogenu (Fb) i białka C-reaktywnego (*C-Reactive Protein*, CRP) (Ameriso i wsp., 1991). Można więc przypuszczać, że zakażenie, jako dodatkowy czynnik, może nasilać stan prozakrzepowy i prowadzić do zakrzepicy oraz zatorowości. To stanowi poparcie koncepcji, która zakłada, że mechanizmy zapalne mogą odgrywać istotną rolę nie tylko w patogenezie udarów spowodowanych miażdżycą dużych naczyń, lecz także udarów spowodowanych zatorowością.

### Szczepienia przeciw grypie a ryzyko UM

W kilku pilotażowych badaniach klinicznych wykazano, że szczepienie przeciw grypie było związane z istotnym zmniejszeniem ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych (Naghavi i wsp., 2000; Gurfinkel i wsp., 2002; Madjid i wsp., 2003). W niektórych ostatnio opublikowanych badaniach dowiedziono też, że szczepienie przeciw grypie było związane ze zmniejszeniem ryzyka udaru niedokrwiennego lub TIA (OR = 0,46; 95% CI: 0,28–0,77) (Grau i wsp., 2005) (rezultat ten był szczególnie wyraźny u mężczyzn z historią chorób naczyniowych). W dużym badaniu obserwacyjnym szczepienia przeciw

grypie wiązały się ze zmniejszoną liczbą hospitalizacji z powodu chorób naczyń mózgowych (0–16% w latach 1998–1999; 0–23% w latach 1999–2000) (Nichol i wsp., 2003).

### Systemowe choroby zapalne a występowanie udaru mózgu i/lub przejściowych incydentów niedokrwiennych (*Transient Ischaemic Attacks*, TIA)

Udar mózgu oraz przejściowe incydenty niedokrwienia mózgu wystąpić mogą jako powikłanie wielu różnych chorób układowych, przebiegających z udziałem procesu zapalnego (tab. 2).

### Wskaźniki procesu zapalnego, związane z nasileniem procesu miażdżycowego i/lub z ryzykiem wystąpienia UM

Przy założeniu, że miażdżycę jest chorobą zapalną, można postawić pytanie: czy istnieją wskaźniki procesu zapalnego, które wskazywałyby na ocenę nasilenia procesu miażdżycowego i ryzyka wystąpienia ostrych powikłań procesu miażdżycowego, a także pozwoliłyby ocenić skuteczność terapii przeciwmiażdżycowych? Dotychczas zidentyfikowano wiele wskaźników procesu zapalnego, które wykazują związek z zaawansowaniem miażdżycy. Należą do nich: leukocytoza, stężenie Fb i CRP w surowicy, a także stężenie IL-6, ICAM-1, TNF, VCAM-1 (Rost i wsp., 2001; Ridker i wsp., 1997; Gussekloo i wsp., 2000; Wilhelmsen i wsp., 1984; Di Napoli i wsp., 2005; Blake, Ridker, 2001; Makita i wsp., 2005). Podwyższone wartości tych parametrów były związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia UM (pierwszego, powtórnych, TIA, udaru zakończonych zgonem). W badaniach klinicznych stwierdzono, że jednym z rezultatów oddziaływania leków stosowanych w prewencji ostrych incydentów naczyniowych (aspiryna, inhibitory konwertazy angiotensyny, inhibitory reduktazy hydroksy-metyloglutarylokoenzymu A [statyny]) jest zmniejszenie nasilenia procesów zapalnych (Di Napoli i wsp., 2002; Dzau, 1998; Wu, 2003; Grilli i wsp., 1996). Jednak użyteczność badania różnych parametrów reakcji zapalnej w ocenie ryzyka udaru i/lub skuteczności leczenia przeciwmiażdżycowego jest ograniczona przez fakt, że nie są to wskaźniki specyficzne dla procesu miażdżycowego, lecz także dla wielu innych procesów związanych z uszkodzeniem/zapaleniem tkanek.



**Tabela 2.** Choroby z udziałem procesu zapalnego, w których przebiegu występowały udary mózgu (za Gurfinkel i wsp., 1997)

Zaburzenie	Publikacje
Pierwotne zapalenia naczyń	
Zapalenie tętnicy skroniowej olbrzymiokomórkowe	Caselli i wsp., 1988; Hu i wsp., 2000
Pierwotne zapalenie naczyń OUN	
Zapalenie tętnicy Takayasu	Hankey, 1991
Zapalenie guzkowate tętnic	Lupi-Herrera i wsp., 1977; Hall i wsp., 1985
Choroba Kawasaki	Reichhart i wsp., 2000
Zespół Churga-Strauss	Templeton, Dunne, 1987
Ziarniniakowatość Wegenera	Sehgal i wsp., 1995
Choroba Schönleina i Henocha	Nishino i wsp., 1993
Choroba Behçeta	Belman i wsp., 1985
Niepecyficzne układowe zapalenie naczyń	Sigal, 1987; Krespi i wsp., 2001
	Moore, Fauci, 1981
Wtórne zapalenia naczyń	
Toczeń rumieniowaty układowy	Haas, 1982; Devinsky i wsp., 1988; Kitagawa i wsp., 1990;
Postępująca twardzina układowa	Mitsias, Levine, 1994
Choroba reumatoidalna	Lee, Haynes, 1976
Zespół Sjögrena	Sigal, 1987
	Sigal, 1987
Inne układowe zaburzenia zapalne i immunologiczne	
Zespół Sneddon	Kalashnikova i wsp., 1994; Lossos i wsp., 1995a
Choroba zapalna jelit	Lossos i wsp., 1995b
Sarkoidoza	Brown i wsp., 1989

## Procesy zapalne i immunologiczne w przebiegu UM

### Zakażenia w przebiegu UM

Częstym powikłaniem w przebiegu udaru mózgu są zakażenia, które diagnozuje się u 21–65% chorych (Grau i wsp., 1999; Langhorne i wsp., 2000; Davenport i wsp., 1996; Hilker i wsp., 2003). Powikłanie to może pogarszać rokowanie i przyczyniać się do wzrostu śmiertelności (Grau i wsp., 1999; Langhorne i wsp., 2000; Davenport i wsp., 1996; Hilker i wsp., 2003). Większość zakażeń rozwija się w ciągu pierwszego tygodnia po udarze (częściej u chorych z ciężkim udarem). Najczęściej są to zakażenia górnych dróg oddechowych, dróg moczowych oraz infekcje skórne. Przyczyna wysokiej częstości powikłań infekcyjnych u pacjentów z incydentami naczyniowymi mózgu nie jest jasna. Wśród czynników zwiększających podatność chorych na zakażenia wymienia się głównie: konieczność zastosowania sztucznej wentylacji, trudności z higieną jamy ustnej i gardła, częste zadławienia lub wymioty, cewnikowanie pęcherza.

### Obniżenie komórkowej reaktywności immunologicznej a ryzyko zakażenia poudarowego

Możliwym wytłumaczeniem dużej częstości zakażeń poudarowych mogą być zmiany w reaktywności immunologicznej, obserwowane u chorych po udarze. Zmiany te obejmują: spadek całkowitej liczby limfocytów oraz populacji limfocytów T, obniżenie blastogenezy i produkcji czynnika hamującego migrację leukocytów (Członkowska i wsp., 1979), i są prawdopodobnie indukowane niedokrwieniem mózgu. Podobne, bardzo szybkie, wyraźne obniżenie reaktywności komórkowej obserwowano u pacjentów po operacjach chirurgicznych (obniżenie immunoreaktywności było proporcjonalne do uszkodzenia tkanki) (Salo, 1978). Również uraz głowy prowadził do obniżenia liczby limfocytów T i upośledzenia funkcji tych komórek (Członkowska, Korlak, 1979).

Trudno jednoznacznie stwierdzić, jaka jest przyczyna obniżenia komórkowej reaktywności immunologicznej po udarze mózgu. Można przypuszczać, że istotną rolę w tym procesie odgrywają kortykosteroidy i katecholaminy, uwalniane do krwi proporcjonalnie do urazu. Przyczy-

na zmian w komórkowej odpowiedzi immunologicznej w przebiegu udaru mózgu mogło być także uszkodzenie struktur mózgowych. Poparcie dla tej hipotezy stanowią wyniki badań eksperymentalnych, w których wykazano wpływ uszkodzenia różnych struktur mózgu na zmiany w zakresie rozmaitych funkcji układu odpornościowego. Na podstawie licznych badań wyciągnięto wnioski, że przednie podwzgórze wpływa na odpowiedź komórkową na poziomie obwodowym, na dojrzewanie limfocytów T w grasicy oraz na rozpoznawanie antygenów przez limfocyty T. Uszkodzenia w układzie limbicznym, istocie czarnej, pniu mózgu i korze mózgu również prowadziły do ograniczenia proliferacji limfocytów T w odpowiedzi na mitogen, osłabienia odpowiedzi nadwrażliwości typu opóźnionego, obniżenia aktywności komórek – naturalnych zabójców (*Natural Killers*, NK), ograniczenie produkcji przeciwciał i zmiany w funkcjach makrofagów (Neveu i wsp., 1992; Neveu, 1992; Renoux i wsp., 1983; Kadlecova i wsp., 1987; Neveu i wsp., 1989).

### Czy antybiotykoterapia może poprawiać rokowanie poudarowe?

W 2005 r. opublikowano wyniki pierwszego badania klinicznego z randomizacją (*Early Systemic Prophylaxis of Infection After Stroke* – ESPIAS), którego celem było ustalenie, czy wczesne wprowadzenie terapii antybiotykowej może się przyczynić do zredukowania częstości powikłań infekcyjnych po udarze i poprawienia rokowania (Chamorro i wsp., 2005). W badaniu zastosowano lewofloksacynę – antybiotyk wykazujący aktywność w zwalczaniu drobnoustrojów wywołujących zakażenia górnych i dolnych dróg oddechowych oraz powszechne zakażenia układu moczowego. Badanie zostało przedwcześnie zakończone, ponieważ częstość zakażeń była podobna u chorych leczonych lewofloksacyną (w dawce 500 mg/100 ml, podawanej dożylnie, przez 3 dni) lub placebo, a antybiotyk powodował pogorszenie rokowania zarówno w ocenie stanu neurologicznego chorych w skali NIH, jak też w analizie ogólnej śmiertelności w ciągu 90 dni po udarze.

Obecnie nie zaleca się stosowania antybiotyków w zapobieganiu powikłaniom infekcyjnym u chorych po udarze. Wskazuje się jednak na potrzebę obserwacji chorych pod kątem zakażenia w celu odpowiednio wczesnego rozpoczęcia terapii w przypadku wystąpienia takiego powikłania (Hacke i wsp., 2003; Adams i wsp., 2003).

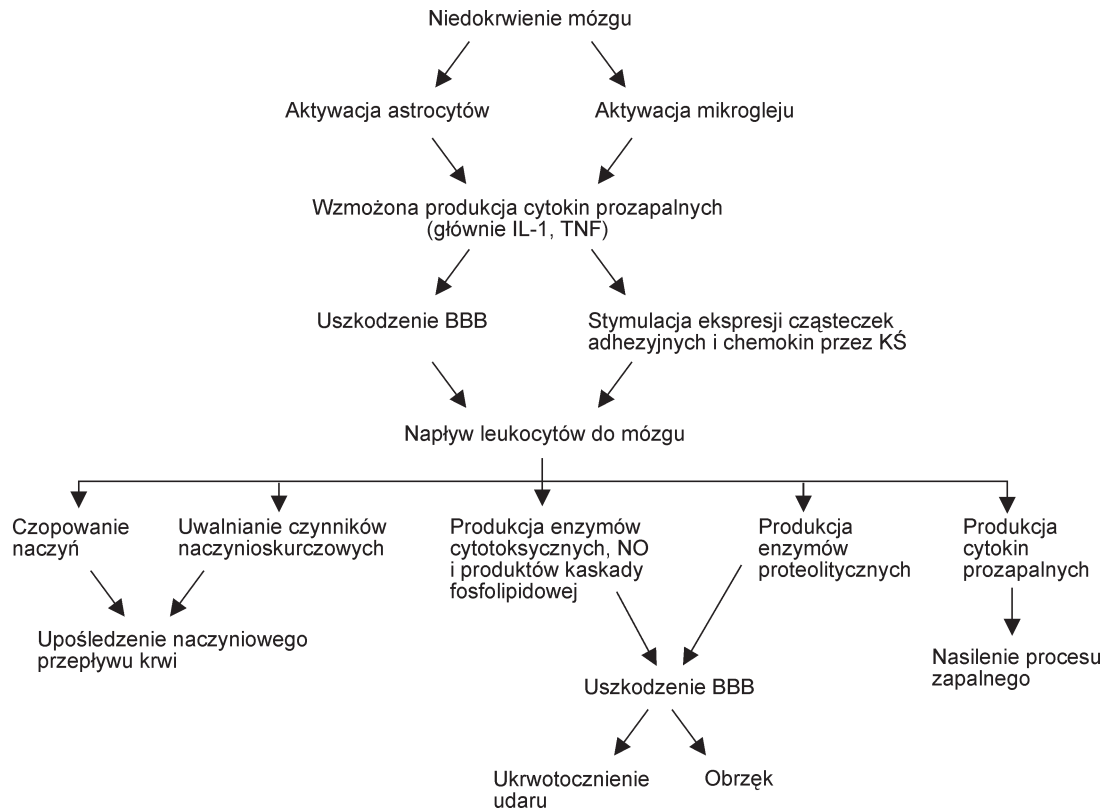
### Podwyższona temperatura ciała a przebieg udaru i rokowanie

U ok. 30–60% chorych we wczesnym okresie poudarowym (pierwsze 2 dni do tygodnia po udarze) notowana jest podwyższona temperatura ciała ( $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ ) (Grau i wsp., 1999; Langhorne i wsp., 2000; Davenport i wsp., 1996; Hindfelt, 1976; Azzimondi i wsp., 1995; Castillo i wsp., 1998). Nie ustalono ostatecznie przyczyny wzrostu temperatury ciała po udarze. Dyskutowana jest możliwość wzrostu temperatury ciała na skutek zaburzeń termoregulacji – zwłaszcza u chorych z rozległym udarem, obejmującym przedni region podwzgórza (Przelomski i wsp., 1986). Uważa się, że ważną przyczyną wzrostu temperatury ciała w przebiegu udaru może być nasilona reakcja zapalna indukowana niedokrwieniem mózgu, z towarzyszącą wzmożoną produkcją cytokin prozapalnych wykazujących silne działanie pirogenne (głównie IL-1, IL-6 i TNF, których stężenie w płynie mózgoworodzeniowym wzrasta na skutek udaru) (Tarkowski i wsp., 1995; Zaremba i wsp., 2001). Za główną przyczynę podwyższonej temperatury ciała u chorych z udarem mózgu uważa się zakażenia. U ok. 40–60% chorych z podwyższoną temperaturą ciała występowały objawy zakażenia w okresie bezpośrednio poprzedzającym udar (Hilker i wsp., 2003; Castillo i wsp., 1998) (u 16% z nich wykryto zakażenia, które nie dawały wyraźnych objawów w okresie przedudarowym), u ok. 21–65% chorych zaś objawy zakażenia występowały w okresie poudarowym. W wielu badaniach wykazano, że podwyższona ciepłota ciała (zwłaszcza w ciągu pierwszych 48 godz. od wystąpienia udaru) jest związana z większym obszarem niedokrwienia, z większym nasileniem deficytu neurologicznego chorych w ostrej fazie udaru, a także z gorszym rokowaniem (co do śmiertelności oraz deficytu neurologicznego i funkcjonalnego, ocenianych po 3 miesiącach od wystąpienia udaru) (Hilker i wsp., 2003; Hindfelt, 1976; Azzimondi i wsp., 1995; Castillo i wsp., 1998; Reith i wsp., 1996).

### Proces zapalny w niedokrwieniu mózgu (ryc. 7)

Wyniki badań dotyczących zmian w reaktywności immunologicznej w następstwie udaru mózgu sugerują, że w przebiegu choroby dochodzi z jednej strony do supresji niektórych funkcji układu odpornościowego, z drugiej – do rozwoju miejscowej i uogólnionej reakcji zapalnej, która w istotny sposób przyczynia się do nasilenia uszkodzenia mózgu.

W procesie zapalnym, rozwijającym się w mózgu po niedokrwieniu, uczestniczą: komórki ośrodkowego



**Ryc. 7.** Rozwój reakcji zapalnej indukowanej niedokrwieniem mózgu

układu nerwowego (OUN): komórki mikrogleju, astrocyty, neurony; komórki pochodzące z krwi obwodowej oraz cząsteczki (głównie cytokiny, chemokiny, cząsteczki adhezyjne) (Emsly, Tyrrell, 2002; Tan i wsp., 2003; Zheng, Yenari, 2004; Hallenbeck i wsp., 2005; Chamorro, 2004).

Pierwszymi komórkami odpowiadającymi na niedokrwienie mózgu są komórki mikrogleju, których aktywację obserwowano już po 12–24 godz. niedokrwienia (Banati i wsp., 1993; Lees, 1993). W przebiegu niedokrwienia obserwowano też hipertrofię i hiperplazję astrocytów (już po 6 godz. niedokrwienia, ze szczytem nasilenia po 2–3 dniach) (Clark i wsp., 1993; Yamashita i wsp., 1996). Na obwodzie uszkodzenia OUN obecność reaktywnych astrocytów obserwowano do 14. dnia po zamknięciu tętnicy środkowej mózgu. Istotna rola komórek mikrogleju i astrogleju w przebiegu niedokrwienia mózgu może polegać na produkcji cytokin prozapalnych (głównie IL-1, TNF) i chemokin (głównie IL-8). Cząsteczki te z jednej strony mogą indukować/nasilać uszkodzenie bariery

krw-mózg (BBB), z drugiej – przyczyniać się do nasilenia procesu zapalnego w obszarze niedokrwienia. Cytokiny prozapalne indukują wzrost ekspresji cząsteczek adhezyjnych na komórkach śródbłonna naczyniowego, co prowadzi do wzmożonego napływu komórek krwi obwodowej i ich przenikania do mózgu (Pantoni i wsp., 1998; Barone, Feuerstein, 1999). W badaniach klinicznych obserwowano obecność leukocytów krwi obwodowej w płynie mózgowo-rdzeniowym (CSF) chorych w ostrej fazie udaru (2–3 dni po udarze). Dużą liczbę leukocytów wielojądrzastych wykryto już po 6–12 godz. od wystąpienia udaru, głównie w przestrzeni okołonaczyniowej. Pierwszymi komórkami krwi obwodowej, które pojawiają się w mózgu w odpowiedzi na niedokrwienie, są granulocyty. Komórki te gromadzą się w naczyniach mózgowych już po kilku godzinach niedokrwienia, następnie przechodzą do mózgu w strefie zawału (szczyt tej reakcji przypada na 24 godz. po niedokrwieniu, po czym liczba granulocytów stopniowo się zmniejsza) (Clark i wsp., 1993; Kochanek, Hallenbeck, 1992; Garcia i wsp., 1994).

Większość leukocytów, napływających do mózgu w następstwie niedokrwienia, stanowią monocyty/makrofagi (Clark i wsp., 1993; Garcia i wsp., 1994). Obecność makrofagów obserwowano w mózgu po upływie 5–9 dni od udaru, najwięcej – w rdzeniu zawału po upływie 17–18 dni. Oprócz leukocytów i monocytów obserwowano również napływ limfocytów T do strefy niedokrwienia. Komórki te są obecne w mózgu od pierwszego dnia po niedokrwieniu. Największy ich napływ obserwowano ok. 7. dnia po niedokrwieniu (Jander i wsp., 1995). Ponieważ czas, jaki upływa od wywołania niedokrwienia do obserwowanego napływu limfocytów T, jest krótki – prawdopodobnie odpowiedź ze strony limfocytów T jest antygenowo nieswoista. Prawdopodobnie sygnałem, przyciągającym limfocyty T i zatrzymującym je w tkance OUN, jest wzrost ekspresji cząsteczek adhezyjnych na komórkach śródbłonna naczyńowego.

### Rola leukocytów w przebiegu niedokrwienia mózgu

Napływ leukocytów do mózgu i ich przechodzenie do tkanek są powodowane wzrostem ekspresji czynników chemotaktycznych (głównie IL-8 i MCP-1) uwalnianych przez astrocycy i komórki śródbłonna naczyńowego oraz wzrostem ekspresji cząsteczek adhezyjnych (selektyn, integryn) na powierzchni śródbłonna (Kochanek, Hallenbeck, 1992; Hallenbeck, 1997). Pojawienie się leukocytów w mózgu przez długi czas uważano za przejaw reakcji patofizjologicznej na niedokrwienie. Jednak udowodniono, że komórki te bezpośrednio wpływają na rozwój uszkodzenia mózgu w następstwie niedokrwienia (Kochanek, Hallenbeck, 1992) poprzez: a) czopowanie naczyń (prowadzące do ograniczenia przepływu mózgowego); b) uwalnianie czynników naczynioskurczowych (aniony supernadtlenkowe,  $\text{TXA}_2$ , ET-1, prostaglandyna  $\text{H}_2$ , co może prowadzić do zmniejszenia przepływu krwi przez naczynia; c) uwalnianie enzymów cytotoksycznych, tlenu azotu i produktów kaskady fosfolipidowej; d) uwalnianie enzymów proteolitycznych (co może prowadzić do uszkodzenia błony komórek śródbłonna, uszkodzenia BBB i powstania obrzęku; utrata integralności komórek śródbłonna może sprzyjać wynaczynianiu erytrocytów i ukrwotocznieniu udaru); e) uwalnianie cytokin prozapalnych (Kochanek, Hallenbeck, 1992; Hallenbeck, 1997).

### Markery procesu zapalnego, związane z rokowaniem poudarowym

W wielu badaniach klinicznych podwyższone wartości parametrów, będących markerami stanu zapalnego: OB (odczyn Biernackiego), hematokryt, leukocytoza, Fb, CRP, były niezależnymi czynnikami ryzyka zgonu oraz większego nasilenia deficytu neurologicznego i funkcjonalnego po udarze (Di Napoli i wsp., 2005; Audebert i wsp., 2004a; Muir i wsp., 1999; Di Napoli i wsp., 2001; Tarnacka i wsp., 1999; Członkowska i wsp., 1997). Uważa się, że u części chorych podwyższone wartości parametrów procesu zapalnego mogą być traktowane jako wskaźnik infekcji (Audebert i wsp., 2004b). Jednak sam udar jest przyczyną nasilenia reakcji zapalnej, której również towarzyszy wzrost produkcji Fb, CRP i innych markerów zapalenia (obserwowano np. dodatnią korelację między wielkością ogniska a stężeniem CRP i podwyższoną leukocytozą [Audebert i wsp., 2004b]).

### Modyfikacja przebiegu reakcji zapalnej potencjalnym celem oddziaływań terapeutycznych w udarze

Celem terapii przeciwzapalnych w udarze mózgu jest zminimalizowanie wtórnego uszkodzenia mózgu (Becker, 2004). Dotychczas opracowano wiele strategii, które w sposób bezpośredni lub pośredni wpływają na proces zapalny indukowany niedokrwieniem mózgu. Wśród nich dominują dwa podejścia: a) wpływ na pojedynczy mediator procesu zapalnego poprzez blokowanie jego interakcji z receptorem; b) redukcja systemowej reakcji zapalnej za pomocą nieselektywnych leków immunosupresyjnych, jak glukokortykoidy (Zhang, Stanimirovic, 2002).

Przeprowadzono wiele badań doświadczalnych, w których hamowanie reakcji zapalnej towarzyszącej niedokrwieniu mózgu wywoływano przez: a) blokowanie procesów adhezji leukocytów do śródbłonna naczyńowego (stosowano przeciwciała przeciwko Cz.a.) (Chopp, Zhang, 1996; Sughrue i wsp., 2004); b) hamowanie oddziaływania cytokin prozapalnych i chemokin (poprzez stosowanie przeciwciał, rozpuszczalnych receptorów, inhibitorów syntezy czy cytokin przeciwzapalnych) (Pantoni i wsp., 1998; del Zoppo i wsp., 2000). Większość badań przyniosła spodziewane rezultaty w postaci zmniejszenia nacieków leukocytarnych, ograniczenia obszaru zawału, zmniejszenia deficytów funkcjonalnych zwierząt.

Dotychczas w badaniach klinicznych wykorzystano strategię hamowania procesów adhezji śródbłonnkowo-



-leukocytnych. Pierwsze badanie, w którym zastosowano przeciwciało przeciwko cząsteczce ICAM-1 (Enlimomab), zostało przedwcześnie zakończone z powodu wysokiej częstości niepożądanych działań ubocznych (obrzęk mózgu i ukrwotoczenie udaru) (*Enlimomab Acute Stroke Trial Investigators*, 2001). W badaniu klinicznym II fazy z randomizacją, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, udowodniono natomiast skuteczność i bezpieczeństwo przeciwciała skierowanego przeciw receptorowi GPIIb/IIIa płytek krwi (Abciximab), który jest końcowym mediatorem agregacji płytek. Wykazano, że przeciwciało to wiąże także wibronektynę (integrynę  $\alpha\text{v}\beta 3$ , która reguluje proliferację KŚ i KMG) oraz blokuje wiązanie leukocytnego kompleksu integrynowego Mac-1 (CD11b/CD18) do ICAM-1 prezentowanej na KŚ (Zhang, Stanimirovic, 2002). Chorzy leczeni preparatem wykazywali mniejszy deficyt funkcjonalny w porównaniu z chorymi otrzymującymi placebo (*Abciximab in acute ischemic stroke...*, 2000). W 2005 r. opublikowano wyniki badania klinicznego II fazy, w którym oceniano bezpieczeństwo i efektywność dożylnego podawania leku Abciximab w połączeniu z reteplazą (rekombinowany tkankowy aktywator plazminogenu) (<http://www.strokecenter.org/trials>) (Eckert i wsp., 2005). Opracowany protokół leczenia pozwolił na uzyskanie poprawy stanu neurologicznego chorych oraz zmniejszenia śmiertelności chorych, którzy doznali udaru na skutek niedrożności naczyń układu kręgowo-podstawnego. W badaniach przedklinicznych udowodniono także efektywność preparatu LDP-01 (przeciwciało monoklonalne przeciw  $\beta_2$ -integrynie), wyrażającą się zmniejszonym napływem leukocytów do mózgu (<http://www.mlnm.com>). We wstępnym badaniu klinicznym II fazy wykazano, że również przeciwciało monoklonalne przeciwko kompleksowi integrynowemu CD11b/CD18 ulegającemu ekspresji na neutrofilach (Hu23F2G) jest dobrze tolerowane – jednak badanie II fazy zostało przerwane, ponieważ nie uzyskano zamierzonych celów (Zhang, Stanimirovic, 2002). Obecnie w wieloośrodkowym badaniu klinicznym oceniana jest skuteczność inhibitora receptora CD11b/CD18 (UK-279, 276) w uzyskaniu zmniejszenia deficytu neurologicznego i funkcjonalnego chorych po udarze (<http://www.corvas.com>).

Warto dodać, że w wielu badaniach wykazano, że leki, które są powszechnie stosowane w prewencji udarów (statyny, inhibitory COX, leki przeciwplatekowe i przeciwzakrzepowe), wykazują również właściwości przeciwzapalne. Jednak dotychczas nie oceniono skuteczności stosowania tych preparatów w leczeniu udaru mózgu (Tan i wsp., 2003).

Podsumowując, procesy zapalne/immunologiczne odgrywają istotną rolę zarówno w patogenezie, jak też w przebiegu klinicznym udaru mózgu. Poznanie mecha-

nizmów molekularnych zaangażowanych w przebieg tych reakcji może stworzyć podłoże do opracowania nowych strategii terapeutycznych, skutecznych w prewencji/leczeniu udaru.

## Piśmiennictwo

- Abciximab in acute ischemic stroke: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-escalation study. The Abciximab in Ischemic Stroke Investigators* (2000), *Stroke*, 31, 601–609.
- Adams H.P. Jr, Adams R.J., Brott T., del Zoppo G.J., Furlan A., Goldstein L.B., Grubb R.L., Higashida R., Kidwell C., Kwiatkowski T.G., Marler J.R., Hademenos G.J.; Stroke Council of the American Stroke Association (2003), *Guidelines for the early management of patients with ischemic stroke: A scientific statement from the Stroke Council of the American Stroke Association. Stroke*, 34, 1056–1083.
- Afek A., George J., Gilburd B., Rauova L., Goldberg I., Kopolovic J., Harats D., Shoenfeld Y. (2000), *Immunization of low-density lipoprotein receptor deficient (LDL-RD) mice with heat shock protein 65 (HSP-65) promotes early atherosclerosis. J. Autoimmun.*, 14, 115–121.
- Amento E.P., Ehsani N., Palmer H., Libby P. (1991), *Cytokines and growth factors positively and negatively regulate interstitial collagen gene expression in human vascular smooth muscle cells. Arterioscler. Thromb.*, 11, 1223–1230.
- Ameriso S.F., Fridman E.A., Leiguarda R.C., Sevlever G.E. (2001), *Detection of Helicobacter pylori in human carotid atherosclerotic plaques. Stroke*, 32, 385–391.
- Ameriso S.F., Wong V.L., Quismorio F.P. Jr, Fisher M. (1991), *Immunohematologic characteristics of infection-associated cerebral infarction. Stroke*, 22, 1004–1009.
- Andravs R., Berger J.S., Brown D.L. (2005), *Effects of antibiotic therapy on outcomes of patients with coronary artery disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. JAMA*, 293, 2641–2647.
- Audebert H.J., Pellkofer T.S., Wimmer M.L., Haberl R.L. (2004), *Progression in lacunar stroke is related to elevated acute phase parameters. Eur. Neurol.*, 51, 125–131.
- Audebert H.J., Rott M.M., Eck T., Haberl R.L. (2004), *Systemic inflammatory response depends on initial stroke severity but is attenuated by successful thrombolysis. Stroke*, 35, 2128–2133.
- Azzimondi G., Bassein L., Nonino F., Fiorani L., Vignatelli L., Re G., D'Alessandro R. (1995), *Fever in acute stroke worsens prognosis. A prospective study. Stroke*, 26, 2040–2043.
- Banati R.B., Gehrmann J., Schubert P., Kreutzberg G.W. (1993), *Cytotoxicity of microglia. Glia*, 7, 111–118.
- Barone F.C., Feuerstein G.Z. (1999), *Inflammatory mediators and stroke: new opportunities for novel therapeutics. J. Cereb. Blood. Flow Metab.*, 19, 819–834.
- Becker K.J. (2001), *Targeting the central nervous system inflammatory response in ischemic stroke. Curr. Opin. Neurol.*, 14, 349–353.
- Blake G.J., Ridker P.M. (2001), *Novel clinical markers of vascular wall inflammation. Circ. Res.*, 89, 763–771.
- Bombeli T., Schwartz B.R., Harlan J.M. (1998), *Adhesion of activated platelets to endothelial cells: evidence for a GPIIb/IIIa-*

- dependent bridging mechanism and novel roles for endothelial intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1), alphavbeta3 integrin, and GPIIb-alpha. *J. Exp. Med.*, 187, 329–339.
- Bova I.Y., Bornstein N.M., Korczyn A.D. (1996), *Acute infection as a risk factor for ischemic stroke*. *Stroke*, 27, 2204–2206.
- Bruggeman C.A., Marjorie H.J., Nelissen-Vrancken G. (1999), *Cytomegalovirus and atherogenesis*. *Antiviral. Res.*, 43, 135–144.
- Campbell L.A., Rosenfeld M., Kuo C.C. (2000), *The role of Chlamydia pneumoniae in atherosclerosis-recent evidence from animal models*. *Trends Microbiol.*, 8, 255–257.
- Castillo J., Davalos A., Marrugat J., Noya M. (1998), *Timing for fever-related brain damage in acute ischemic stroke*. *Stroke*, 29, 2455–2460.
- Chamorro A. (2004), *Role of inflammation in stroke and atherothrombosis*. *Cerebrovasc. Dis., Suppl.* 3, 1–5.
- Chamorro A., Horcajada J.P., Obach V., Vargas M., Revilla M., Torres F., Cervera A., Planas A.M., Mensa J. (2005), *The Early Systemic Prophylaxis of Infection After Stroke study: a randomized clinical trial*. *Stroke*, 36, 1495–1500.
- Chopp M., Zhang Z.G. (1996), *Anti-adhesion molecule and nitric oxide protection strategies in ischemic stroke*. *Cur. Opin. Neurol.*, 9, 68–72.
- Clark R.K., Lee E.V., Fish C.J., White R.F., Price W.J., Jonak Z.L., Feuerstein G.Z., Barone F.C. (1993), *Development of tissue damage, inflammation and resolution following stroke: an immunohistochemical and quantitative planimetric study*. *Brain Res. Bull.*, 31, 565–572.
- Cochrane M., Pospischil A., Walker P., Gibbs H., Timms P. (2005), *Discordant detection of Chlamydia pneumoniae in patients with carotid artery disease using polymerase chain reaction, immunofluorescence microscopy and serological methods*. *Pathology*, 37, 69–75.
- Cunha B.A. (1998), *The chlamydial pneumonias*. *Drugs Today (Barc.)*, 34, 1005–1012.
- Członkowska A., Cyrta B., Korlak J. (1979), *Immunological observations in patients with acute cerebral vascular disease*. *J. Neurol. Sci.*, 43, 455–459.
- Członkowska A., Korlak J. (1979), *Odczynowość immunologiczna komórkowa u osób po urazie głowy*. *Neurol. Neurochir. Pol.*, 13, 389.
- Członkowska A., Ryglewicz D., Lechowicz W. (1997), *Basic analytical parameters as the predictive factors for 30-day case fatality rate in stroke*. *Acta Neurol. Scand.*, 95, 121–124.
- Dansky H.M., Charlton S.A., Harper M.M., Smith J.D. (1997), *T and B lymphocytes play a minor role in atherosclerotic plaque formation in the apolipoprotein E-deficient mouse*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 94, 4642–4646.
- Davenport R.J., Dennis M.S., Wellwood I., Warlow C.P. (1996), *Complications after acute stroke*. *Stroke*, 27, 415–420.
- Davidson M.H., Maki K., Umporowicz D., Wheeler A., Rittershaus C., Ryan U. (2003), *The safety and immunogenicity of a CETP vaccine in healthy adults*. *Atherosclerosis*, 169, 113–120.
- del Zoppo G., Ginis I., Hallenbeck J.M., Iadecola C., Wang X., Feuerstein G.Z. (2000), *Inflammation and stroke: putative role for cytokines, adhesion molecules and iNOS in brain response to ischemia*. *Brain Pathol.*, 10, 92–112.
- Desvarieux M., Schwahn C., Volzke H., Demmer R.T., Ludemann J., Kessler C., Jacobs D.R. Jr, John U., Kocher T. (2004), *Gender differences in the relationship between periodontal disease, tooth loss, and atherosclerosis*. *Stroke*, 35, 2029–2035.
- Di Napoli M., Papa F., Bocola V. (2001), *Prognostic influence of increased C-reactive protein and fibrinogen levels in ischemic stroke*. *Stroke*, 32, 133–138.
- Di Napoli M., Schwaninger M., Cappelli R., Ceccarelli E., Di Gianfilippo G., Donati C., Emsley H.C., Forconi S., Hopkins S.J., Masotti L., Muir K.W., Paciucci A., Papa F., Roncacci S., Sander D., Sander K., Smith C.J., Stefanini A., Weber D. (2005), *Evaluation of C-reactive protein measurement for assessing the risk and prognosis in ischemic stroke: a statement for health care professionals from the CRP Pooling Project members*. *Stroke*, 36, 1316–1329.
- Di Napoli P., Taccardi A.A., Oliver M., De Caterina R. (2002), *Statins and stroke: evidence for cholesterol-independent effects*. *Eur. Heart J.*, 23, 1908–1921.
- Dzau V.J. (1998), *Mechanism of protective effects of ACE inhibition on coronary artery disease*. *Eur. Heart J.*, 19 Suppl. J, J2–6.
- Eckert B., Koch C., Thomalla G., Kucinski T., Grzyska U., Roether J., Alfke K., Jansen O., Zeumer H. (2005), *Aggressive therapy with intravenous abciximab and intra-arterial rtPA and additional PTA/stenting improves clinical outcome in acute vertebral basilar occlusion: combined local fibrinolysis and intravenous abciximab in acute vertebral basilar stroke treatment (FAST): results of a multicenter study*. *Stroke*, 36, 1160–1165.
- Elter J.R., Offenbacher S., Toole J.F., Beck J.D. (2003), *Relationship of periodontal disease and edentulism to stroke/TIA*. *J. Dent. Res.*, 82, 998–1001.
- Emsley H.C., Tyrrell P.J. (2002), *Inflammation and infection in clinical stroke*. *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, 22, 1399–1419.
- Enlimomab Acute Stroke Trial Investigators. *Use of anti-ICAM-1 therapy in ischemic stroke: results of the Enlimomab Acute Stroke Trial* (2001), *Neurology*, 57, 1428–1434.
- Esmon C.T., Taylor F.B. Jr, Snow T.R. (1991), *Inflammation and coagulation: linked processes potentially regulated through a common pathway mediated by protein C*. *Thromb. Haemost.*, 66, 160–165.
- Fabricant C.G., Fabricant J., Litrenta M.M., Minick C.R. (1978), *Virus-induced atherosclerosis*. *J. Exp. Med.*, 148, 335–340.
- Faure E., Equils O., Sieling P.A., Thomas L., Zhang F.X., Kirschning C.J., Polentarutti N., Muzio M., Arditi M. (2000), *Bacterial lipopolysaccharide activates NF-kappaB through toll-like receptor 4 (TLR-4) in cultured human dermal endothelial cells. Differential expression of TLR-4 and TLR-2 in endothelial cells*. *J. Biol. Chem.*, 275, 11058–11063.
- Frostedgard J., Ulfgren A.K., Nyberg P., Hedin U., Swedenborg J., Andersson U., Hansson G.K. (1999), *Cytokine expression in advanced human atherosclerotic plaques: dominance of pro-inflammatory (Th1) and macrophage-stimulating cytokines*. *Atherosclerosis*, 145, 33–43.
- Galis Z.S., Sukhova G.K., Lark M.W., Libby P. (1994), *Increased expression of matrix metalloproteinases and matrix degrading activity in vulnerable regions of human atherosclerotic plaques*. *J. Clin. Invest.*, 94, 2493–2503.
- Garcia J.H., Liu K.F., Yoshida Y., Lian J., Chen S., del Zoppo G.J. (1994), *Influx of leukocytes and platelets in an evolving brain infarct (Wistar rat)*. *Am. J. Pathol.*, 144, 188–199.
- Gawaz M., Langer H., May A.E. (2005), *Platelets in inflammation and atherogenesis*. *J. Clin. Invest.*, 115, 3378–3384.
- Gaydos C.A., Summersgill J.T., Sahney N.N., Ramirez J.A., Quinn T.C. (1996), *Replication of Chlamydia pneumoniae in vitro in human macrophages, endothelial cells, and aortic artery smooth muscle cells*. *Infect. Immun.*, 64, 1614–1620.

- Grau A.J., Becher H., Ziegler C.M., Lichy C., Buggle F., Kaiser C., Lutz R., Bultmann S., Preusch M., Dorfer C.E. (2004), *Periodontal disease as a risk factor for ischemic stroke*. *Stroke*, 35, 496–501.
- Grau A.J., Buggle F., Becher H., Zimmermann E., Spiel M., Fent T., Maiwald M., Werle E., Zorn M., Hengel H., Hacke W. (1998), *Recent bacterial and viral infection is a risk factor for cerebrovascular ischemia: clinical and biochemical studies*. *Neurology*, 50, 196–203.
- Grau A.J., Buggle F., Schnitzler P., Spiel M., Lichy C., Hacke W. (1999), *Fever and infection early after ischemic stroke*. *J. Neurol. Sci.*, 171, 115–120.
- Grau A.J., Buggle F., Ziegler C., Schwarz W., Meuser J., Tasman A.J., Buhler A., Benesch C., Becher H., Hacke W. (1997), *Association between acute cerebrovascular ischemia and chronic and recurrent infection*. *Stroke*, 28, 1724–1729.
- Grau A.J., Fischer B., Barth C., Ling P., Lichy C., Buggle F. (2005), *Influenza vaccination is associated with a reduced risk of stroke*. *Stroke*, 36, 1501–1506.
- Grayston J.T. (1992), *Infections caused by Chlamydia pneumoniae strain TWAR*. *Clin. Infect. Dis.*, 15, 757–761.
- Grayston J.T., Kuo C.C., Coulson A.S., Campbell L.A., Lawrence R.D., Lee M.J., Strandness E.D., Wang S.P. (1995), *Chlamydia pneumoniae (TWAR) in atherosclerosis of the carotid artery*. *Circulation*, 92, 3397–3400.
- Gregory C.R., Huang X., Pratt R.E., Dzau V.J., Shorthouse R., Billingham M.E., Morris R.E. (1995), *Treatment with rapamycin and mycophenolic acid reduces arterial intimal thickening produced by mechanical injury and allows endothelial replacement*. *Transplantation*, 59, 655–661.
- Grilli M., Pizzi M., Memo M., Spano P. (1996), *Neuroprotection by aspirin and sodium salicylate through blockade of NF-kappaB activation*. *Science*, 274, 1383–1385.
- Guha M., Mackman N. (2001), *LPS induction of gene expression in human monocytes*. *Cell. Signal.*, 13, 85–94.
- Gurfinkel E., Bozovich G., Daroca A., Beck E., Mautner B. (1997), *Randomised trial of roxithromycin in non-Q-wave coronary syndromes: ROXIS Pilot Study*. *ROXIS Study Group*. *Lancet*, 350, 404–407.
- Gurfinkel E.P., de la Fuente R.L., Mendiz O., Mautner B. (2002), *Influenza vaccine pilot study in acute coronary syndromes and planned percutaneous coronary interventions: the FLU Vaccination Acute Coronary Syndromes (FLUVACS) Study*. *Circulation*, 105, 2143–2147.
- Gussekloo J., Schaap M.C., Frolich M., Blauw G.J., Westendorp R.G. (2000), *C-reactive protein is a strong but nonspecific risk factor of fatal stroke in elderly persons*. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 20, 1047–1051.
- Hacke W., Kaste M., Bogousslavsky J., Brainin M., Chamorro A., Lees K., Leys D., Kwicinski H., Toni P., Langhorne P., Diener C., Hennerici M., Ferro J., Sivenius J., Gunnar N., Bath P., Olsen T.S., Gugging M.; European Stroke Initiative Executive Committee and the EUSI Writing Committee (2003), *European Stroke Initiative Recommendations for Stroke Management-update 2003*. *Cerebrovasc. Dis.*, 16, 311–337.
- Hallenbeck J.M. (1997), *Cytokines, macrophages, and leukocytes in brain ischemia*. *Neurology*, 49, 5 Suppl. 4, 5–9.
- Hallenbeck J.M., Hansson G.K., Becker K.J. (2005), *Immunology of ischemic vascular disease: plaque to attack*. *Trends Immunol.*, 26, 550–556.
- Han J., Hajjar D.P., Febbraio M., Nicholson A.C. (1997), *Native and modified low density lipoproteins increase the functional expression of the macrophage class B scavenger receptor, CD36*. *J. Biol. Chem.*, 272, 21654–21659.
- Hansson G.K. (2001), *Immune Mechanisms in Atherosclerosis*. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 21, 1876–1890.
- Hansson G.K., Libby P., Schonbeck U., Yan Z.Q. (2002), *Innate and adaptive immunity in the pathogenesis of atherosclerosis*. *Circ. Res.*, 91, 281–291.
- Harats D., Yacov N., Gilburd B., Shoenfeld Y., George J. (2002), *Oral tolerance with heat shock protein 65 attenuates Mycobacterium tuberculosis-induced and high-fat-diet-driven atherosclerotic lesions*. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 40, 1333–1338.
- Hilker R., Poetter C., Findeisen N., Sobesky J., Jacobs A., Neveling M., Heiss W.D. (2003), *Nosocomial pneumonia after acute stroke: implications for neurological intensive care medicine*. *Stroke*, 34, 975–981.
- Hindfelt B. (1976), *The prognostic significance of subfebrility and fever in ischaemic cerebral infarction*. *Acta Neurol. Scand.*, 53, 72–79.
- Horne B.D., Muhlestein J.B., Carlquist J.F., Bair T.L., Madsen T.E., Hart N.I., Anderson J.L.; Intermountain Heart Collaborative (IHC) Study Group (2003), *Statin therapy interacts with cytomegalovirus seropositivity and high C-reactive protein in reducing mortality among patients with angiographically significant coronary disease*. *Circulation*, 107, 258–263.
- Jander S., Kraemer M., Schroeter M., Witte O.W., Stoll G. (1995), *Lymphocytic infiltration and expression of intercellular adhesion molecule in photochemically induced ischemia of the rat cortex*. *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, 15, 42–51.
- Johnsen S.P., Overvad K., Ostergaard L., Tjonneland A., Husted S.E., Sorensen H.T. (2005), *Chlamydia pneumoniae seropositivity and risk of ischemic stroke: a nested case-control study*. *Eur. J. Epidemiol.*, 20, 59–65.
- Jonasson L., Holm J., Hansson G.K. (1988), *Cyclosporin A inhibits smooth muscle proliferation in the vascular response to injury*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 85, 2303–2306.
- Jonasson L., Holm J., Skalli O., Bondjers G., Hansson G.K. (1986), *Regional accumulations of T cells, macrophages, and smooth muscle cells in the human atherosclerotic plaque*. *Arteriosclerosis*, 6, 131–138.
- Kadlecova O., Masek K., Seifert J., Petrovicky P. (1987), *The involvement of some brain structures in the effect of immunomodulators*. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 496, 394–398.
- Kametsu Y., Kitagawa Y., Sekiyama S., Takagi S. (2005), *Increase in plasma malondialdehyde-modified low-density lipoprotein in patients with atherothrombotic cerebral infarction*. *Tokai J. Exp. Clin. Med.*, 30, 171–176.
- Kochanek P.M., Hallenbeck J.M. (1992), *Polymorphonuclear leukocytes and monocytes/macrophages in the pathogenesis of cerebral ischemia and stroke*. *Stroke*, 23, 1367–1379.
- Kostner K.M. (2004), *Activation of the complement system: a crucial link between inflammation and atherosclerosis?* *Eur. J. Clin. Invest.*, 34, 800–802.
- Kuo C.C., Grayston J.T., Campbell L.A., Goo Y.A., Wissler R.W., Benditt E.P. (1995), *Chlamydia pneumoniae (TWAR) in coronary arteries of young adults (15–34 years old)*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 92, 6911–6914.
- Kuo C.C., Shor A., Campbell L.A., Fukushi H., Patton D.L., Grayston J.T. (1993), *Demonstration of Chlamydia pneumoniae in atherosclerotic lesions of coronary arteries*. *J. Infect. Dis.*, 167, 841–849.
- Langhorne P., Stott D.J., Robertson L., MacDonald J., Jones L., McAlpine C., Dick F., Taylor G.S., Murray G. (2000), *Medi-*



- cal complications after stroke: a multicenter study. *Stroke*, 31, 1223–1229.
- Lees G.J. (1993), *The possible contribution of microglia and macrophages to delayed neuronal death after ischemia*. *Neurol. Sci.*, 114, 119–122.
- Leonarduzzi G., Arkan M.C., Basaga H., Chiarpotto E., Sevanian A., Poli G. (2000), *Lipid oxidation products in cell signaling*. *Free Radic. Biol. Med.*, 28, 1370–1378.
- Lindsberg P.J., Grau A.J. (2003), *Inflammation and infections as risk factors for ischemic stroke*. *Stroke*, 34, 2518–2532.
- Liuba P., Persson J., Luoma J., Yla-Herttuala S., Pesonen E. (2003), *Acute infections in children are accompanied by oxidative modification of LDL and decrease of HDL cholesterol, and are followed by thickening of carotid intima-media*. *Eur. Heart J.*, 24, 515–521.
- Luscher T.F., Noll G. (1995), *The pathogenesis of cardiovascular disease: role of the endothelium as a target and mediator*. *Atherosclerosis*, 118, Suppl., 81–90.
- Macko R.F., Ameriso S.F., Barndt R., Clough W., Weiner J.M., Fisher M. (1996), *Precipitants of brain infarction. Roles of preceding infection/inflammation and recent psychological stress*. *Stroke*, 27, 1999–2004.
- Madjid M., Naghavi M., Litovsky S., Casscells S.W. (2003), *Influenza and cardiovascular disease: a new opportunity for prevention and the need for further studies*. *Circulation*, 108, 2730–2736.
- Makheja A.N., Bloom S., Muesing R., Simon T., Bailey J.M. (1989), *Anti-inflammatory drugs in experimental atherosclerosis. 7. Spontaneous atherosclerosis in WHHL rabbits and inhibition by cortisone acetate*. *Atherosclerosis*, 76, 155–161.
- Makita S., Nakamura M., Hiramori K. (2005), *The association of C-reactive protein levels with carotid intima-media complex thickness and plaque formation in the general population*. *Stroke*, 36, 2138–2142.
- Malek A.M., Alper S.L., Izumo S. (1999), *Hemodynamic shear stress and its role in atherosclerosis*. *JAMA*, 282, 2035–2042.
- Maron R., Sukhova G., Faria A.M., Hoffmann E., Mach F., Libby P., Weiner H.L. (2002), *Mucosal administration of heat shock protein-65 decreases atherosclerosis and inflammation in aortic arch of low-density lipoprotein receptor-deficient mice*. *Circulation*, 106, 1708–1715.
- Meier C.R., Derby L.E., Jick S.S., Vasilakis C., Jick H. (1999), *Antibiotics and risk of subsequent first-time acute myocardial infarction*. *JAMA*, 281, 427–431.
- Muhlestein J.B., Anderson J.L., Hammond E.H., Zhao L., Trehan S., Schwobe E.P., Carlquist J.F. (1998), *Infection with Chlamydia pneumoniae accelerates the development of atherosclerosis and treatment with azithromycin prevents it in a rabbit model*. *Circulation*, 97, 633–636.
- Muir K.W., Weir C.J., Alwan W., Squire I.B., Lees K.R. (1999), *C-reactive protein and outcome after ischemic stroke*. *Stroke*, 30, 981–985.
- Mullenix P.S., Andersen C.A., Starnes B.W. (2005), *Atherosclerosis as inflammation*. *Ann. Vasc. Surg.*, 19, 130–138.
- Muroya T., Ihara Y., Ikeda S., Yasuoka C., Miyahara Y., Urata Y., Kondo T., Kohno S. (2003), *Oxidative modulation of NF-kappaB signaling by oxidized low-density lipoprotein*. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 309, 900–905.
- Naghavi M., Barlas Z., Siadaty S., Naguib S., Madjid M., Casscells W. (2000), *Association of influenza vaccination and reduced risk of recurrent myocardial infarction*. *Circulation*, 102, 3039–3045.
- Nawroth P.P., Handley D.A., Esmon C.T., Stern D.M. (1986), *Interleukin 1 induces endothelial cell procoagulant while suppressing cell-surface anticoagulant activity*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 83, 3460–3464.
- Nawroth P.P., Stern D.M. (1986), *Modulation of endothelial cell hemostatic properties by tumor necrosis factor*. *J. Exp. Med.*, 163, 740–745.
- Neveu P.J. (1992), *Assymetrical brain modulation of the immune response*. *Brain Res. Rev.*, 17, 101–107.
- Neveu P.J., Barneoud P., Georgiades O., Vitiello S., Vincendeau P., Le Moal M. (1989), *Brain neocortex influence on the mononuclear phagocyte system*. *J. Neurosci. Res.*, 22, 188–193.
- Neveu P.J., Deleplanque B., Vitiello S., Rouge-Pont F., Le Moal M. (1992), *Hemispheric asymmetry in the effects of substantia nigra lesioning on lymphocyte reactivity in mice*. *Int. J. Neurosci.*, 64, 267–273.
- Nichol K.L., Nordin J., Mullooly J., Lask R., Fillbrandt K., Iwane M. (2003), *Influenza vaccination and reduction in hospitalizations for cardiac disease and stroke among the elderly*. *N. Engl. J. Med.*, 348, 1322–1332.
- Nicholson A.C., Hajjar D.P. (1998), *Herpes virus in atherosclerosis and thrombosis: etiologic agents or ubiquitous bystanders?* *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 18, 339–348.
- Okajima K., Yang W.P., Okabe H., Inoue M., Takatsuki K. (1991), *Role of leukocytes in the activation of intravascular coagulation in patients with septicemia*. *Am. J. Hematol.*, 36, 265–271.
- Paganini-Hill A., Lozano E., Fischberg G., Perez Barreto M., Rajamani K., Ameriso S.F., Heseltine P.N., Fisher M. (2003), *Infection and risk of ischemic stroke: differences among stroke subtypes*. *Stroke*, 34, 452–457.
- Palinski W., Miller E., Witztum J.L. (1995), *Immunization of low density lipoprotein (LDL) receptor-deficient rabbits with homologous malondialdehyde-modified LDL reduces atherogenesis*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 92, 821–825.
- Palinski W., Ord V.A., Plump A.S., Breslow J.L., Steinberg D., Witztum J.L. (1994), *ApoE-deficient mice are a model of lipoprotein oxidation in atherogenesis. Demonstration of oxidation-specific epitopes in lesions and high titers of autoantibodies to malondialdehyde-lysine in serum*. *Arterioscler. Thromb.*, 14, 605–616.
- Pantoni L., Sarti C., Inzitari D. (1998), *Cytokines and cell adhesion molecules in cerebral ischemia: experimental basis and therapeutic perspectives*. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 18, 503–513.
- Paoletti R., Gotto A.M. Jr, Hajjar D.P. (2004), *Inflammation in atherosclerosis and implications for therapy*. *Circulation*, 109, 23 Suppl. 1, III20–26.
- Pearson A.M. (1996), *Scavenger receptors in innate immunity*. *Curr. Opin. Immunol.*, 8, 20–28.
- Przelomski M.M., Roth R.M., Gleckman R.A., Marcus E.M. (1986), *Fever in the wake of a stroke*. *Neurology*, 36, 427–429.
- Pussinen P.J., Alfthan G., Rissanen H., Reunanen A., Asikainen S., Knekt P. (2004), *Antibodies to periodontal pathogens and stroke risk*. *Stroke*, 35, 2020–2023.
- Quehenberger O. (2005), *Thematic review series: the immune system and atherogenesis. Molecular mechanisms regulating monocyte recruitment in atherosclerosis*. *J. Lipid. Res.*, 46, 1582–1590.
- Quinn M.T., Parthasarathy S., Fong L.G., Steinberg D. (1987), *Oxidatively modified low density lipoproteins: a potential role in recruitment and retention of monocyte/macrophages during atherogenesis*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 84, 2995–2998.



- Quirk M. (2005), *Recent acute infection linked to heart attack and stroke*. *Lancet Infect. Dis.*, 5, 77.
- Raines E.W., Ferri N. (2005), *Thematic review series: The immune system and atherogenesis. Cytokines affecting endothelial and smooth muscle cells in vascular disease*. *J. Lipid. Res.*, 46, 1081–1092.
- Reith J., Jorgensen H.S., Pedersen P.M., Nakayama H., Raaschou H.O., Jeppesen L.L., Olsen T.S. (1996), *Body temperature in acute stroke: relation to stroke severity, infarct size, mortality, and outcome*. *Lancet*, 347, 422–425.
- Renoux G., Biziere K., Renoux M., Guillaumin J.M., Degenne D. (1983), *A balance brain asymmetry modulates T cell-mediated events*. *J. Neuroimmunol.*, 5, 227–238.
- Ridker P.M., Cushman M., Stampfer M.J., Tracy R.P., Hennekens C.H. (1997), *Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men*. *N. Engl. J. Med.*, 336, 973–979.
- Rittershaus C.W., Miller D.P., Thomas L.J., Picard M.D., Honan C.M., Emmett C.D., Pettet C.L., Adari H., Hammond R.A., Beattie D.T., Callow A.D., Marsh H.C., Ryan U.S. (2000), *Vaccine-induced antibodies inhibit CETP activity in vivo and reduce aortic lesions in a rabbit model of atherosclerosis*. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 20, 2106–2112.
- Robbesyn F., Salvayre R., Negre-Salvayre A. (2004), *Dual role of oxidized LDL on the NF-kappaB signaling pathway*. *Free Radic. Res.*, 38, 541–551.
- Ross R. (1999), *Atherosclerosis – an inflammatory disease*. *N. Engl. J. Med.*, 340, 115–126.
- Rost N.S., Wolf P.A., Kase C.S., Kelly-Hayes M., Silbershatz H., Massaro J.M., D'Agostino R.B., Franzblau C., Wilson P.W. (2001), *Plasma concentration of C-reactive protein and risk of ischemic stroke and transient ischemic attack: the Framingham study*. *Stroke*, 32, 2575–2579.
- Saikkku P. (1996), *Chlamydia pneumoniae and cardiovascular diseases*. *Clin. Microbiol. Infect.*, Suppl. 1, 19–22.
- Salo M. (1978), *Effect of anesthesia and surgery on the number of an mitogen-induced transformation of T and B lymphocytes*. *Ann. Clin. Res.*, 10, 1.
- Shah P.K., Chyu K.Y., Nilsson J. (2004), *Immunotherapy for atherosclerosis: an emerging paradigm*. *Rev. Cardiovasc. Med.*, 5, 194–203.
- Skowronski E.W., Mendoza A., Smith S.C. Jr, Jaski B.E. (1993), *Detection of cytomegalovirus in paraffin-embedded postmortem coronary artery specimens of heart transplant recipients by the polymerase chain reaction: implications of cytomegalovirus association with graft atherosclerosis*. *J. Heart Lung Transplant.*, 12, 717–723.
- Steinhubl S.R., Moliterno D.J. (2005), *The role of the platelet in the pathogenesis of atherothrombosis*. *Am. J. Cardiovasc. Drugs*, 5, 399–408.
- Stopeck A.T., Nicholson A.C., Mancini F.P., Hajjar D.P. (1993), *Cytokine regulation of low density lipoprotein receptor gene transcription in HepG2 cells*. *J. Biol. Chem.*, 268, 17489–17494.
- Sughrue M.E., Mehra A., Connolly E.S. Jr, D'Ambrosio A.L. (2004), *Anti-adhesion molecule strategies as potential neuroprotective agents in cerebral ischemia: a critical review of the literature*. *Inflamm. Res.*, 53, 497–508.
- Syrjanen J., Valtonen V.V., Iivanainen M., Kaste M., Huttunen J.K. (1988), *Preceding infection as an important risk factor for ischaemic brain infarction in young and middle aged patients*. *Br. Med. J. (Clin. Res. Ed.)*, 296, 1156–1160.
- Tan K.T., Lip G.Y., Blann A.D. (2003), *Post-stroke inflammatory response: effects of stroke evolution and outcome*. *Curr. Atheroscler. Rep.*, 5, 245–251.
- Tarkowski E., Rosengren L., Blomstrand C., Wikkelso C., Jensen C., Ekholm S., Tarkowski A. (1995), *Early intrathecal production of interleukin-6 predicts the size of brain lesion in stroke*. *Stroke*, 26, 1393–1398.
- Tarnacka B., Gromadzka G., Czlonkowska A. (2002), *Increased circulating immune complexes in acute stroke: the triggering role of Chlamydia pneumoniae and cytomegalovirus*. *Stroke*, 33, 936–940.
- Tarnacka B., Gromadzka G., Czlonkowska A. (1999), *The markers of systemic inflammation in acute ischemic stroke*. *Central Eur. J. Immunol.*, 24, 139–143.
- Uno M., Harada M., Takimoto O., Kitazato K.T., Suzue A., Yoneda K., Morita N., Itabe H., Nagahiro S. (2005), *Elevation of plasma oxidized LDL in acute stroke patients is associated with ischemic lesions depicted by DWI and predictive of infarct enlargement*. *Neurol. Res.*, 27, 94–102.
- van der Poll T., Buller H.R., ten Cate H., Wortel C.H., Bauer K.A., van Deventer S.J., Hack C.E., Sauerwein H.P., Rosenberg R.D., ten Cate J.W. (1990), *Activation of coagulation after administration of tumor necrosis factor to normal subjects*. *N. Engl. J. Med.*, 322, 1622–1627.
- VanderLaan P.A., Reardon C.A., Getz G.S. (2004), *Site specificity of atherosclerosis: site-selective responses to atherosclerotic modulators*. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 24, 12–22.
- Virok D., Kis Z., Karai L., Intzedy L., Burian K., Szabo A., Ivanyi B., Gonczol E. (2001), *Chlamydia pneumoniae in atherosclerotic middle cerebral artery*. *Stroke*, 32, 1973–1976.
- Wilhelmsen L., Svardsudd K., Korsan-Bengtson K., Larsson B., Welin L., Tibblin G. (1984), *Fibrinogen as a risk factor for stroke and myocardial infarction*. *N. Engl. J. Med.*, 311, 501–505.
- Wright S.D. (1999), *Toll, a new piece in the puzzle of innate immunity*. *J. Exp. Med.*, 189, 605–609.
- Wu K.K. (2003), *Aspirin and other cyclooxygenase inhibitors: new therapeutic insights*. *Semin. Vasc. Med.*, 3, 107–112.
- Wu T., Trevisan M., Genco R.J., Dorn J.P., Falkner K.L., Sempos C.T. (2000), *Periodontal disease and risk of cerebrovascular disease: the first national health and nutrition examination survey and its follow-up study*. *Arch. Intern. Med.*, 160, 2749–2755.
- Xu Q., Dietrich H., Steiner H.J., Gown A.M., Schoel B., Mikuz G., Kaufmann S.H., Wick G. (1992), *Induction of arteriosclerosis in normocholesterolemic rabbits by immunization with heat shock protein 65*. *Arterioscler. Thromb.*, 12, 789–799.
- Yamashita K., Vogel P., Fritze K., Back T., Hossmann K.A., Wiesner C. (1996), *Monitoring the temporal and spatial activation pattern of astrocytes in focal cerebral ischemia using in situ hybridization to GFAP mRNA: comparison with sgp-2 and hsp70 mRNA and the effect of glutamate receptor antagonists*. *Brain Res.*, 735, 285–297.
- Yla-Herttuala S., Palinski W., Rosenfeld M.E., Parthasarathy S., Carew T.E., Butler S., Witztum J.L., Steinberg D. (1989), *Evidence for the presence of oxidatively modified low density lipoprotein in atherosclerotic lesions of rabbit and man*. *J. Clin. Invest.*, 84, 1086–1095.
- Yonekawa K., Harlan J.M. (2005), *Targeting leukocyte integrins in human diseases*. *J. Leukoc. Biol.*, 77, 129–140.
- Zaremba J., Skrobanski P., Losy J. (2001), *Tumour necrosis factor-alpha is increased in the cerebrospinal fluid and serum of ischaemic stroke patients and correlates with the volume of evolving brain infarct*. *Biomed. Pharmacother.*, 55, 258–263.

- Zhang W., Stanimirovic D. (2002), *Current and future therapeutic strategies to target inflammation in stroke*. Curr. Drug Targets Inflamm. Allergy, 1, 151–166.
- Zheng Z., Yenari M.A. (2004), *Post-ischemic inflammation: molecular mechanisms and therapeutic implications*. Neurol. Res., 26, 884–892.
- Zhou X., Caligiuri G., Hamsten A., Lefvert A.K., Hansson G.K. (2001), *LDL immunization induces T-cell-dependent antibody formation and protection against atherosclerosis*. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol., 21, 108–114.
- Zhou X., Nicoletti A., Elhage R., Hansson G.K. (2000), *Transfer of CD4(+) T cells aggravates atherosclerosis in immunodeficient apolipoprotein E knockout mice*. Circulation, 102, 2919–2922.